

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/063239 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/40**,
31/4453, C07D 295/14, 211/40, 211/22, 211/58, 211/62,
C07C 233/11, A61P 3/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014378

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2004 (17.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 60 745.5 23. Dezember 2003 (23.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LEHMANN-LINTZ**,
Thorsten [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsen-
hausen (DE). **LUSTENBERGER**, Philipp [CH/DE];
Mälzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **ROTH**,
Gerald, Jürgen [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400
Biberach (DE). **SCHINDLER**, Marcus [DE/DE]; Boni-
faz-Locher-Weg 6, 88400 Biberach (DE). **THOMAS**,

Leo [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Bib-
erach (DE). **MUELLER**, Stephan, Georg [DE/DE];
Mälzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **STENKAMP**,
Dirk [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach
(DE). **LOTZ**, Ralf, R., H. [DE/DE]; Schluesslerstr. 28,
88433 Schemmerhofen (DE). **RUDOLF**, Klaus [DE/DE];
Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim (DE).

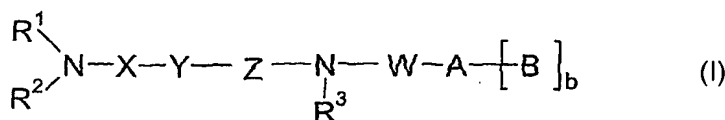
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 3-(4-PIPERIDINE-1-YLMETHYL-PHENYL)-PROPION ACID-PHENYLAMIDE-DERIVATIVES AND RELATED
COMPOUNDS USED IN THE FORM OF MCH ANTAGONISTS (MELANINE CONCENTRATING HORMONE) FOR
TREATING EATING DISORDERS

(54) Bezeichnung: 3-(4-PIPERIDIN-1-YLMETHYL-PHENYL) -PROPIONSÄURE-PHENYLAMID-DERIVATE UND
VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS MCH (MELANINE CONCENTRATING HORMONE) ANTAGONISTEN ZUR
BEHANDLUNG VON ESSSTÖRUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to amid
compounds of general formula (I), wherein
groups and residuals A, B, b, W, X, Y, Z, R¹,
R² and R³ have significances given in a claim
1. In addition, said invention relates to drugs
containing at least one type of inventive amid.

Because of the antagonist activity of an MCH-receptor, the inventive drugs are suitable for treating metabolic disturbances and/or
eating disorders, in particular adiposity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der die Gruppen
und Reste A, B, b, W, X, Y, Z, R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung
Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Amid. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen
sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von
Adipositas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

WO 2005/063239 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

3- (4-PIPERIDIN-1-YLMETHYL-PHENYL) -PROPIONSÄURE-PHENYLAMID-DERIVATE UND VERWANDTE
VERBINDUNGEN ALS MCH (MELANINE CONCENTRATING HORMONE) ANTAGONISTEN ZUR
BEHANDLUNG VON ESSSTÖRUNGEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Amid-Verbindungen, deren physiologisch
5 verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in
einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand
dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur
10 Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum
Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind
Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße
Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung. Weitere
Gegenstände dieser Erfindung betreffen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen
15 Verbindungen.

Hintergrund der Erfindung

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine
existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung
20 der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der
menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat
in den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“,
Adipositas oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen
unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität.
25 Erschwerend kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie
beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare
Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten
Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und
Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein
30 schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem
Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt
zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung
35 zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit
Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit
zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang

mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

5

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

10

15

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

20

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

25

30

35

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den G -Galpha i gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], daim Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor Subtyp nachgewiesen werden konnte. Verlust des MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten

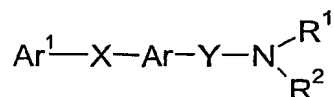
Energieumsatz und bei fettreicher Diät zu keiner Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

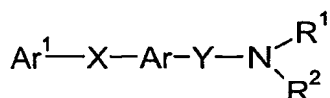
In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R² mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem

angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesity beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



in der Ar^1 eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesity beschrieben.

In der EP 0 237 678 A1 werden Indolderivate zur Behandlung von Migräne beschrieben. In dem Beispiel 4 wird die Verbindung N-[4-[[[(Methylamino)sulphonyl]methyl]phenyl]-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-1-H-indole-5-propanamide oxalate genannt.

In der JP 2000086603 werden Propenamid-Derivate, die eine 2-Hydroxypropoxy-Gruppe aufweisen, in der Verwendung als 5-HT_{1A} Rezeptor Antagonisten beschrieben.

In der WO 99/29674 werden N-Imidazolyl- und N-Triazolylalkyl-phenyl-acetamid-Derivate als Inhibitoren des Retinoid Metabolismus beschrieben. Die Substanz N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]phenyl]-3-phenyl-2-propinamid wird als Verbindung mit der Nummer 198 genannt.

J. Krapcho et al. nennen in J. Med. Chem. (1969), 12(1), 164-6 mit dem Titel "Immunosuppressive activity of 2'-(3-dimethylaminopropylthio)cinnamanilide (cinanserin) and related compounds" unter anderem die Verbindung 2'-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-3-phenyl-propiolanilid.

In der WO 2001002344 werden Aminobenzoesäure-Derivate als VEGF Rezeptor Antagonisten beschrieben und unter anderem die Verbindung 2-(Methylthio)-5-[[3-[4-(octadecylamino)phenyl]-1-oxopropyl]amino]-benzoesäure genannt.

In der JP 04054118 werden 4-(Acylamino)phenole als 5-Lipoxygenase Inhibitoren vorgeschlagen und unter anderem die Verbindungen 4-Amino-N-(4-hydroxy-3, 5-

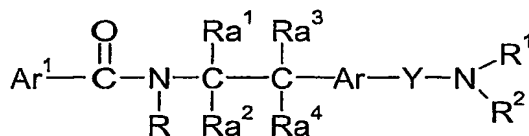
dimethylphenyl)-benzolpropanamid sowie 4-(dimethylamino)-N-(4-hydroxy-3, 5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid genannt.

Die Herstellung von [[(Benzoxazolylalkanoyl)amino]phenyl]alkanoaten und deren Eignung als Integrin Rezeptor Liganden werden in der WO 2000049005 beschrieben. Es wird u.a. die Verbindung β -methyl-4-[[3-[2-[(2-methylphenyl)amino]-6-benzoxazolyl]-1-oxopropylamino]-benzolpropansäure aufgeführt.

In der WO 2000005223 werden Benzoxazol-Derivate als Inhibitoren der Wechselwirkung zwischen VCAM-1 und/oder Fibronectin und dem Integrin Rezeptor VLA-4 beschrieben. Es wird u.a. die Verbindung 4-[3-[[1-Oxo-3-[2-(phenylamino)-6-benzoxazolyl]propyl]amino]phenoxy]-butansäure genannt.

Die Herstellung von Carbonsäure-Derivate als EDG-1 Rezeptor Agonisten werden in der WO 2002092068 beschrieben. Es werden u.a. 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäure sowie der entsprechende Methylester genannt.

In der internationalen Offenlegungsschrift WO 2004/072018 werden Amin-Derivate als Antagonisten des MCH Rezeptors vorgeschlagen. Neben Verbindungen, die von der



allgemeinen Formel

umfasst sind, wird auch eine

Vielzahl unterschiedlicher Einzelverbindungen veröffentlicht.

25 Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Amid-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine hohe Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

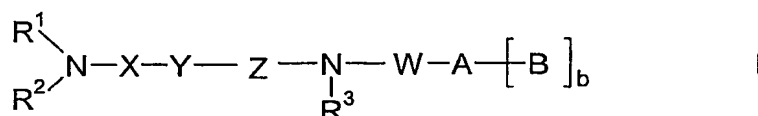
Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Amid-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die

durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes sowie von mit Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

20 R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} ein- oder mehrfach substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{13}$ - ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- 30 - eine oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}$ - derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}$ oder $-\text{CO}-$ nicht unmittelbar mit der Gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$ verbunden ist,

35

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl,

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine $-CH_2-$ -Gruppe, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N- unmittelbar verbunden ist, durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2-$ -Gruppen, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N- unmittelbar verbunden sind, unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_4-

γ -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

- 5 W bedeutet eine Einfachbindung, wobei
 Z $-C \equiv C-C(=O)-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-C(=O)-$ oder $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-C(=O)-$ bedeutet, oder
- W bedeutet $-C(=O)-C \equiv C-$, wobei
 10 Z eine Einfachbindung bedeutet; und
- Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
 wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder
 15 heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/ oder
- wobei optional R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und
- 20 A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe Cy keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist;
- 25 B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
 b den Wert 0 oder 1,
- Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden
 30 Bedeutungen
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine Phenyl-Gruppe,
 - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige
- 35 heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,

- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkinyl,

H, F, Cl, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,

H, F, C₁₋₄-Alkyl, wobei R^{7b} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können;

Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-

alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl-,

R¹¹ C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-,
R¹⁶R¹⁷N-, Cyano, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,

5

R¹² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,

10

R¹⁴ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-
CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-
CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl-,
R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-
alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,

15

R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-
alkyl-, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-,

20

R¹⁶ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-
Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₆-
alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl- oder Cyclo-
C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,

25

R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder
Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C₁₋₄-Alkylcarbonyl,
Carboxy, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-,
C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-,
N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁-
4-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N(C₁₋₄-Alkyl)-
amino-C₂₋₃-alkyl-

30

R¹⁸, R¹⁹ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,

35

R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl,
C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl- oder eine der für

R²² angegebenen Bedeutungen,

R²¹ C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-,
 5 Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkylsulfonyl,

R²² Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-
 10 Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-
 15 -C₁₋₃-alkylamino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)-carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-,
 20

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R¹⁰ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und/oder jeweils ein oder mehrere

25 Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro
 30 substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

35 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1) bis (M14) nicht umfasst sind:

- 5 (M1) N-[4-[[[(Methylamino)sulphonyl]methyl]phenyl]-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-1-H-indole-5-propanamid oxalat,
- (M2) 3-[2-[3-[3,6-dihydro-4-(2-naphthyl)-1(2H)-pyridinyl]-2-hydroxypropoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- 10 (M3) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(1-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- (M4) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- 15 (M5) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthalyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-phenyl-2-propenamid,
- (M6) N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]phenyl]-3-phenyl-2-propinamid,
- 20 (M7) 2'-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-3-phenyl-propiolanilid,
- (M8) 2-(Methylthio)-5-[[3-[4-(octadecylamino)phenyl]-1-oxopropyl]amino]-benzoesäure, einschließlich dem Trifluoracetatsalz,
- 25 (M9) 4-Amino-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,
- (M10) 4-(dimethylamino)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,
- 30 (M11) β -methyl-4-[[3-[2-[(2-methylphenyl)amino]-6-benzoxazolyl]-1-oxopropyl]amino]-benzolpropansäure,
- (M12) 4-[3-[[1-Oxo-3-[2-(phenylamino)-6-benzoxazolyl]-propyl]amino]phenoxy]-butansäure,
- 35 (M13) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäure,

(M14) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäuremethylester.

- 5 Im Hinblick auf die in der WO 2004/072018 offenbarten Einzelverbindungen sind vorzugsweise auch die folgenden Verbindungen erfindungsgemäß nicht mit umfasst:
- N-(4-Pentyl-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid,
N-(4-Brom-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid,
N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid,
- 10 N-(4-Brom-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid,
N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid,
N-(4-Brom-2-fluoro-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid,
N-(4'-Chlor-3-fluoro-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid.
- 15 Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine besondere Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen sehr gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe bis sehr hohe Selektivität bezüglich des MCH-Rezeptors. Generell weisen die
- 20 erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.
- Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Diastereomeren, Enantiomeren oder
- 25 Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.
- 30 Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.
- 35 Ebenfalls eine Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

10

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser

15

Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur

20

Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes,

25

einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

30

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie,

35

Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa oder Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit

5 Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und

10 Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur

15 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

20 Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

25 Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem

30 Wege mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten

35 Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der

Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich

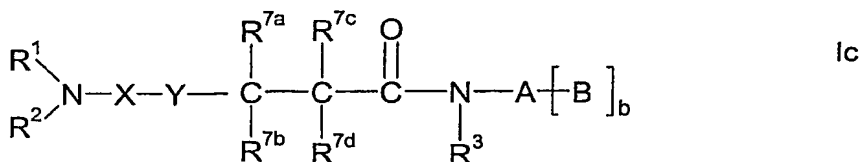
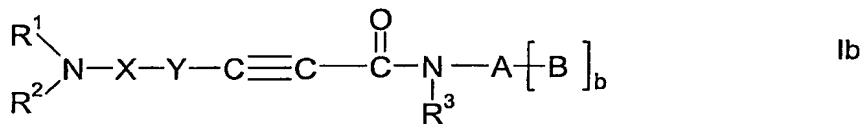
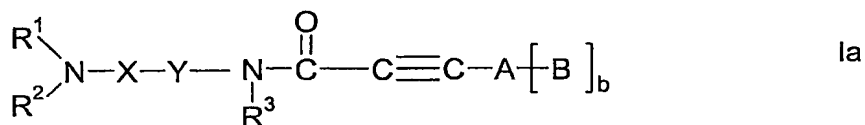
- 5 Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

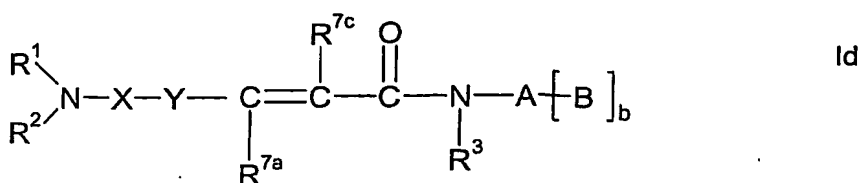
10 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R¹⁰ bis R²², sowie der Index b die zuvor angegebenen Bedeutungen.

- 15 Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung umfassen Verbindungen, die jeweils durch
20 die nachfolgenden Formeln Ia, Ib, Ic und Id beschrieben werden können:





worin R^1 , R^2 , R^3 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , X, Y, A, B und b die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen, insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen besitzen.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} sind H oder Methyl, insbesondere H.

Die nachfolgend aufgeführten bevorzugten Bedeutungen der einzelnen Gruppen und Substituenten beziehen sich auf erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I, insbesondere jeweils auf die vier, durch die Formeln Ia, Ib, Ic und Id beschriebenen Ausführungsformen.

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R³ sind H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-; insbesondere H oder C₁₋₃-Alkyl. Besonders bevorzugt bedeutet R³ H oder Methyl, insbesondere H.

Die Substituenten R¹ und R² können eine wie zuvor und nachfolgend definierte Bedeutung als separate Reste oder als miteinander verbundene Brücke aufweisen. Der Übersichtlichkeit halber werden nachfolgend zunächst die bevorzugten Bedeutungen von R¹ und R² als separate Reste und anschließend die bevorzugten Bedeutungen von miteinander verbundenen, eine Brücke bildenden Resten R¹ und R² beschrieben. Erfindungsgemäß bevorzugte Verbindungen weisen daher eine der nachfolgend beschriebenen bevorzugten Bedeutungen von R¹ und R² als separate Reste kombiniert mit einer der nachfolgend beschriebenen bevorzugten Bedeutungen von R¹ und R² als miteinander verbundene, eine Brücke bildende Reste auf.

Sind R¹ und R² nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R¹ und R² unabhängig voneinander vorzugsweise eine gegebenenfalls mit dem Rest R¹¹ ein- oder mehrfach substituierte C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine -CH₂-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR¹³- ersetzt sein kann, oder einen gegebenenfalls mit dem Rest R¹² ein- oder mehrfach und/oder

mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer der Reste R¹ und R² auch H bedeuten kann.

Bevorzugt bedeuten die Reste R¹, R² unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, NC-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Piperidin-3-yl oder -4-yl, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Tetrahydropyran-3-yl oder -4-yl, Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome, insbesondere ein C-Atom unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R¹² und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann, und wobei einer der Reste R¹, R² auch H bedeuten kann.

Vorzugsweise können die zuvor angeführten Cycloalkyl-Ringe ein- oder mehrfach mit Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl und Methoxy substituiert sein. Weiterhin vorzugsweise können die C₂₋₄-Alkyl-Brücken in den Bedeutungen Hydroxy-C₂₋₄-alkyl- und C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl- zusätzlich einfach mit Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sein. Bevorzugte Substituenten R¹² der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3- oder -4-yl, Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3- oder -4-yl, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Phenyl, Pyridyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl- und Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, wobei Cycloalkyl-Ringe ein-, zwei- oder dreifach mit Substituenten ausgewählt aus Hydroxy,

Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl und Methoxy substituiert sein können, und wobei C_{2-4} -Alkyl-Brücken in den Bedeutungen Hydroxy- C_{2-4} -alkyl- und C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-4} -alkyl- zusätzlich einfach mit Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sein können, und wobei Alkyl-Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder einfach mit Cl substituiert sein können, und wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann.

R^{13} bedeutet vorzugsweise H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl oder C_{1-4} -Alkyloxycarbonyl.

Besonders bevorzugt bedeutet R^{13} H oder C_{1-4} -Alkyl, insbesondere H, Methyl, Ethyl oder Propyl.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R^1 und/oder R^2 sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, Cyclopropyl,

Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylmethyl, Pyridylmethyl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydropyran-4-yl-methyl, Piperidin-4-yl, das am N-Atom mit R^{13} substituiert sein kann, oder Piperidin-4-yl-methyl, das am N-Atom mit R^{13} substituiert sein kann, wobei die genannten Ethyl, Propyl und Butyl-Reste einfach mit Amino, Methylamino oder Dimethylamino oder ein- oder zweifach mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert sein können, und wobei die genannten Cycloalkyl-Ringe ein- oder zweifach mit Hydroxy, Hydroxymethyl oder Methyl substituiert sein können, und wobei Methyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann.

Beispiele ganz besonders bevorzugter Bedeutungen der Reste R^1 und/oder R^2 sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-propyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-2-methyl-propyl, 2-Methoxyethyl, 3-Amino-propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, (1-Hydroxycyclopropyl)methyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylmethyl, Pyridylmethyl, Tetrahydropyran-4-yl, N-Methyl-piperidin-4-yl, N-(Methylcarbonyl)-piperidin-4-yl und N-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl, wobei Hydroxyalkyl-Gruppen zusätzlich mit Hydroxy substituiert sein können, und wobei einer der Reste R^1 , R^2 auch H bedeuten kann.

Besitzt der Substituent R^1 eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, aber nicht H, so bedeutet der Substituent R^2 ganz besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Methoxyethyl.

Erfindungsgemäße Verbindungen, insbesondere diejenigen, die durch die Formel Ic oder Id beschrieben werden können, sind auch bevorzugt, in denen ein oder beide Reste R^1 , R^2 eine oder mehrere Gruppe ausgewählt aus 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-2-methyl-propyl, 2-Methoxyethyl, 3-Amino-propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, (1-Hydroxycyclopropyl)methyl, Phenyl, Pyranyl, Phenylmethyl, Pyridylmethyl, Tetrahydropyran-4-yl, N-Methyl-piperidin-4-yl, N-(Methylcarbonyl)-piperidin-4-yl und N-(tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl, insbesondere ausgewählt aus 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-2-methyl-propyl, 2-Methoxyethyl, Tetrahydropyran-4-yl, Cyclopropylmethyl und (1-Hydroxycyclopropyl)methyl bedeuten, wobei Hydroxyalkyl-Gruppen zusätzlich mit Hydroxy substituiert sein können.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

Bilden R^1 und R^2 eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C_{3-7} -Alkylen-Brücke, in der

- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ ersetzt sein kann und/oder
- eine $-CH_2$ -Gruppe, die vorzugsweise nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbart ist, durch $-O-$, $-S-$, $-C(=N-O-R^{18})-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$, besonders bevorzugt durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}-$, derart ersetzt sein kann, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe $-C=N-O-R^{18}$ oder $-CO-$ nicht unmittelbar mit der Gruppe R^1R^2N- verbunden ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt.

R^{13} bedeutet vorzugsweise H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl oder C_{1-4} -Alkylöxycarbonyl. Besonders bevorzugt bedeutet R^{13} H oder C_{1-6} -Alkyl, insbesondere H, Methyl, Ethyl oder Propyl.

5 Weiterhin bevorzugt bilden R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke, dass R^1R^2N - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Piperidin-4-on, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O- C_{1-4} -alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin,

10

insbesondere ausgewählt aus Pyrrolidin, Piperidin, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet,

wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann. Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind Phenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aza- C_{4-7} -cycloalkyl-, insbesondere Phenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Cyclo- C_{3-5} -alkylenimino-, sowie N- C_{1-4} -Alkyl-(aza- C_{4-6} -cycloalkyl)-, wobei die cyclischen Gruppen Cy wie angegeben substituiert sein können.

20

Die von R^1 und R^2 gebildete Alkylen-Brücke, in der wie angegeben $-CH_2$ -Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein.

25

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über eine Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Piperazinyl, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl, insbesondere C_{3-6} -Cycloalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Piperazinyl, die wie angegeben substituiert sein können, insbesondere wobei die N-Atome jeweils mit C_{1-4} -Alkyl substituiert sein können.

30

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl, Aza- C_{4-8} -cycloalkyl-, Oxa- C_{4-8} -cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on, insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl, die wie angegeben substituiert sein können, insbesondere wobei die N-Atome jeweils mit C_{1-4} -Alkyl substituiert sein können.

35

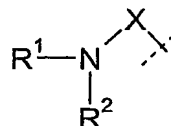
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₄₋₇-

- 5 Cycloalkyl, Aza-C₄₋₇-cycloalkyl-, Phenyl, Thienyl, insbesondere Phenyl und Pyrrolidinyl, die wie angegeben substituiert sein können, insbesondere wobei die N-Atome jeweils mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein können.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder

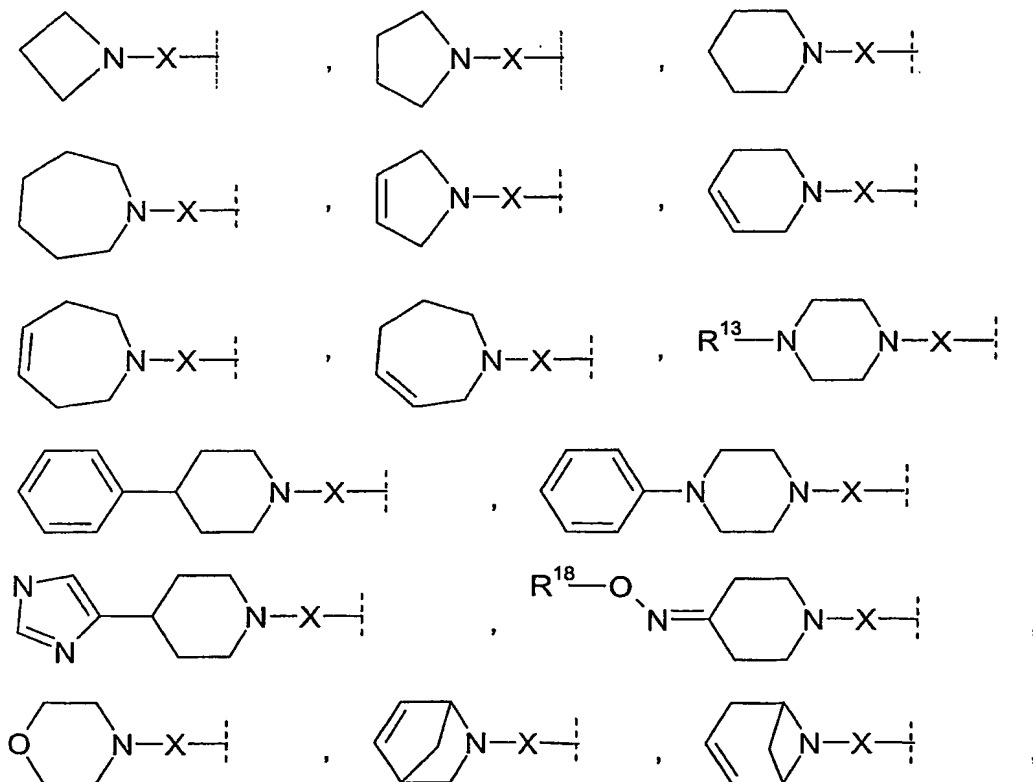
10 N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C₄₋₈-Cycloalkan oder Aza-C₄₋₈-cycloalkan, insbesondere Cyclopentan, Cyclohexan, Pyrrolidin oder Piperidin, wobei die N-Atome jeweils mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein können.

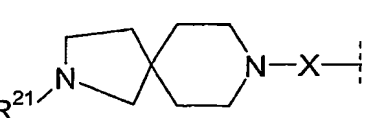
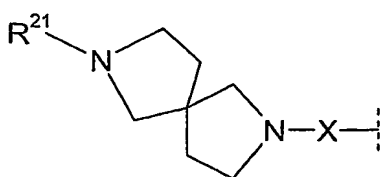
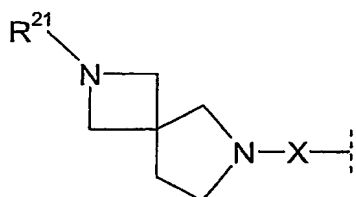
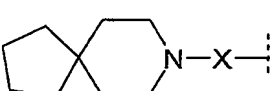
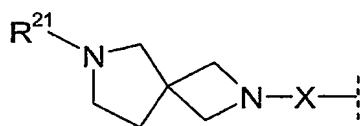
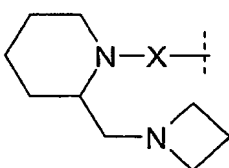
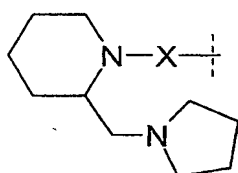
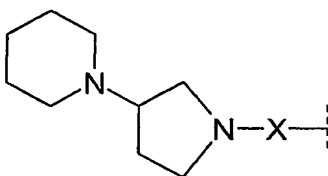
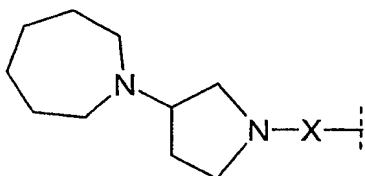
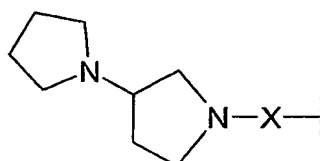
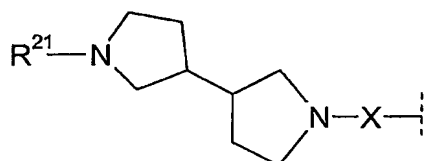
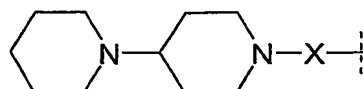
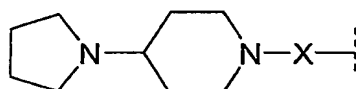
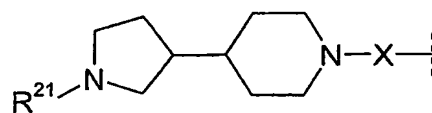
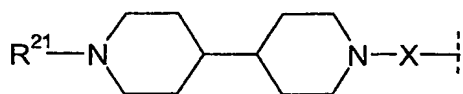
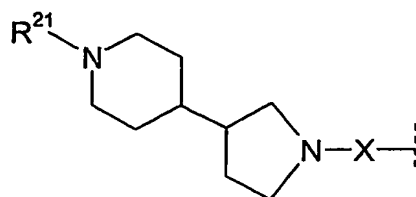
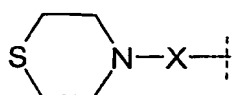
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe

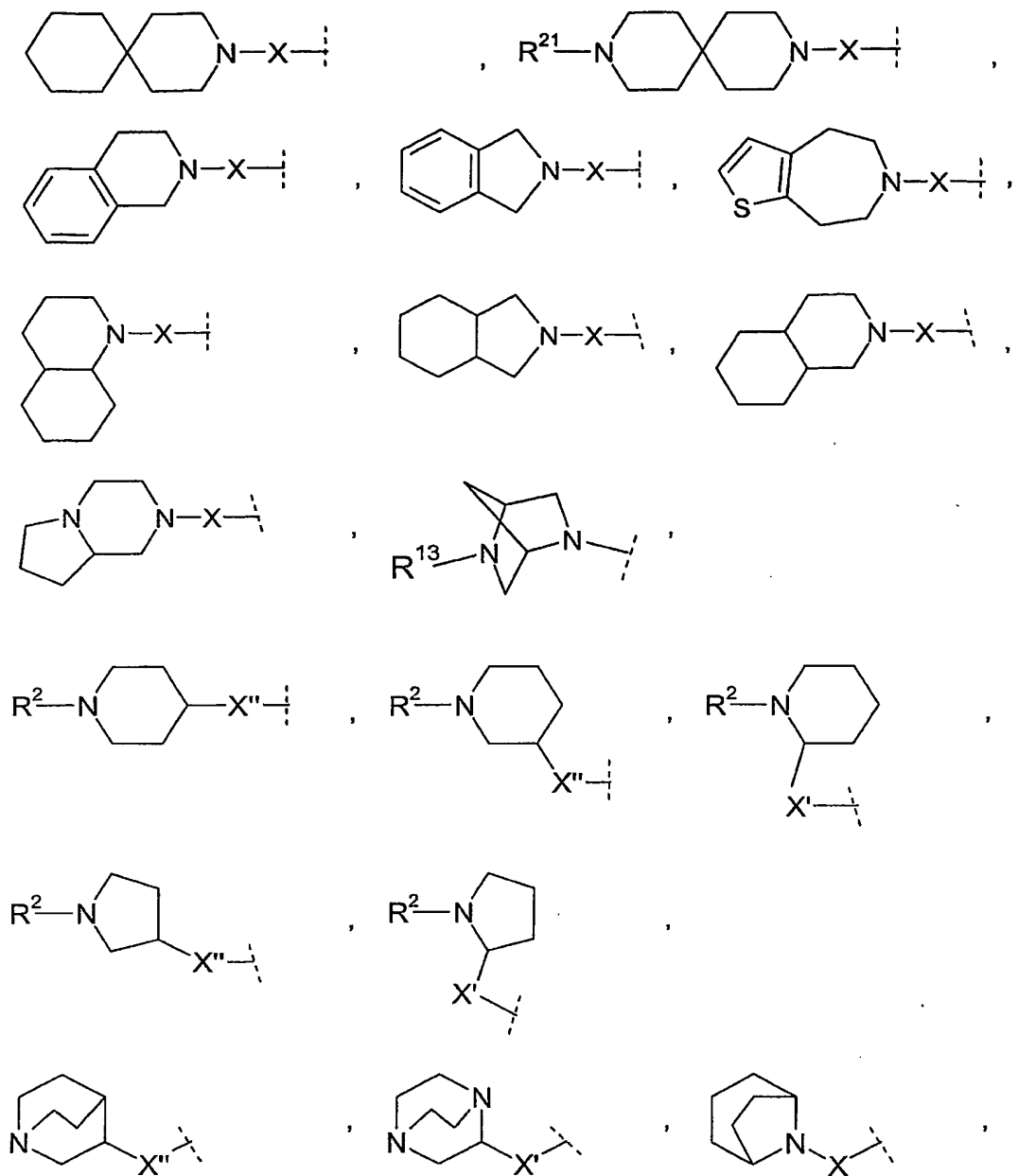


eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln

15







wobei in dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} und/oder ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C_{3-7} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , insbesondere mit F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl substituiert sein kann, ersetzt sein können und wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -C₁₋₃-Alkylen-O-, -C₁₋₃-Alkylen-NH- oder -C₁₋₃-Alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch -O-C₁₋₃-Alkylen, -NH-C₁₋₃-Alkylen oder -N(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O- bedeutet,

wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰, R²¹ und X die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

Vorzugsweise bedeuten X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C₁₋₃-Alkylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -C₁₋₃-Alkylen-O-, -C₁₋₃-Alkylen-NH- oder -C₁₋₃-Alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)-, und X'' zusätzlich auch -O-C₁₋₃-Alkylen, -NH-C₁₋₃-Alkylen oder -N(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-Alkylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, bedeutet X'' auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O-. Besonders bevorzugt bedeuten X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder Methylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -CH₂-O-, -CH₂-NH- oder -CH₂-N(C₁₋₃-alkyl)-, und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, bedeutet X'' auch -NH-, -N(C₁₋₃-

alkyl)- oder -O-.

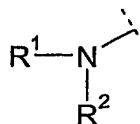
In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R^1R^2N sind folgende Definitionen des Substituenten R^{14} bevorzugt: F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl,

- 5 C_{2-4} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Hydroxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-amino-. In den genannten Bedeutungen des Rests R^{14} können ein oder mehrere C-Atome ein- oder
- 15 mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein, insbesondere Alkyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein.

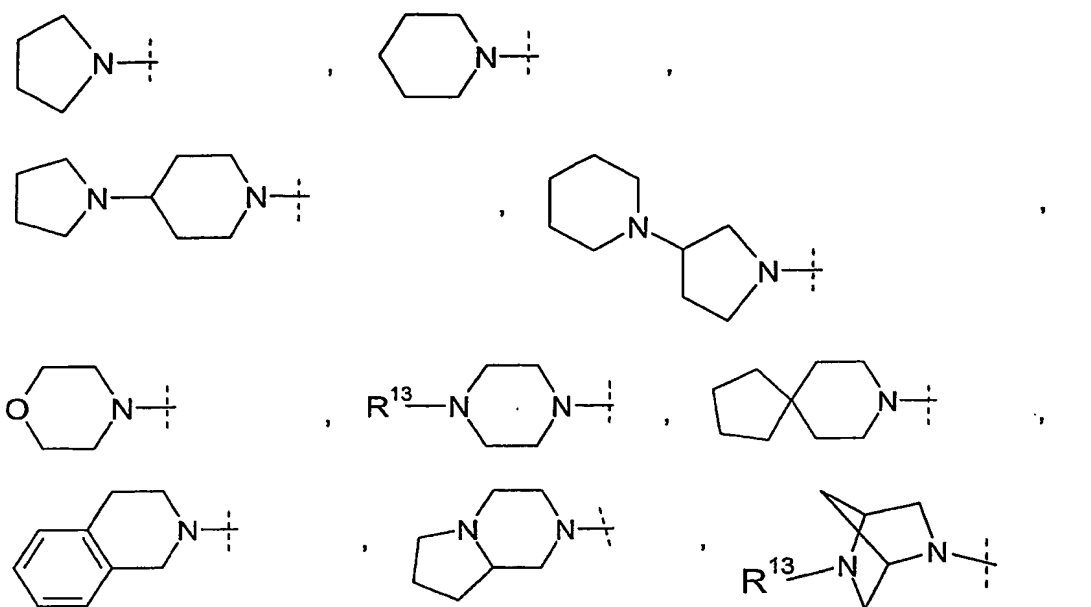
Ganz besonders bevorzugten Bedeutungen des Substituenten R^{14} sind F, Cl, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino. In den genannten Bedeutungen des Rests R^{14} können ein oder mehrere C-Atome, insbesondere Alkyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein.

Ist in dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C_{3-7} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein kann, ersetzt, so bedeutet Cy vorzugsweise C_{3-6} -cycloalkyl und R^{20} vorzugsweise F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, insbesondere F, Hydroxy, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 oder Hydroxymethyl. Hierbei besonders bevorzugte Bedeutungen von Cy sind C_{3-6} -Cycloalkyl und 1-Hydroxy- C_{3-5} -cycloalkyl.

Ganz besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



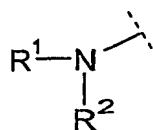
wobei in dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} und/oder ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C_{3-6} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , insbesondere mit F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, besonders bevorzugt mit F, Hydroxy, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 oder Hydroxymethyl substituiert sein kann, ersetzt sein können, und

wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

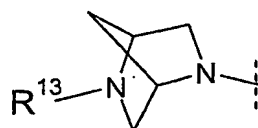
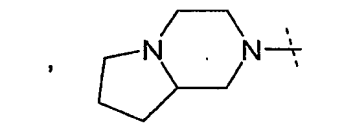
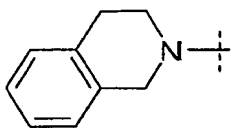
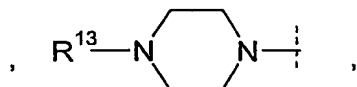
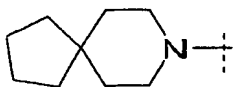
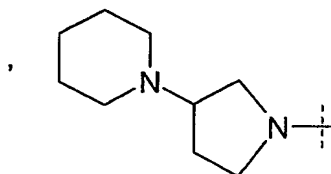
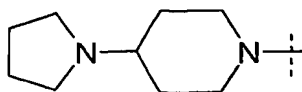
R^{14} jeweils unabhängig voneinander F, Cl, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyloxy, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet, wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome, insbesondere Alkyl-Reste zusätzlich ein- oder mehrfach mit F substituiert sein können; ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methyl-ethyl, 1-Hydroxycyclopropyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet; und

R^{13} wie zuvor definiert ist, insbesondere H oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet.

Erfindungsgemäße Verbindungen, insbesondere diejenigen, die durch die Formel Ic oder Id beschrieben werden können, sind auch bevorzugt, in denen die Gruppe

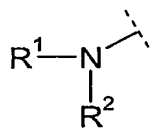


eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln

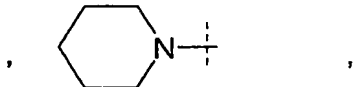
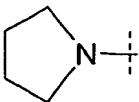


5 besitzt, worin H-Atome wie zuvor angegeben ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann, oder

in denen die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



10 besitzt, worin mindestens ein H-Atom des durch die Gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ - gebildeten Heterocyclus durch einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, 1-Hydroxy- C_{3-5} -cycloalkyl, C_{1-4} -Alkyloxy und C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl substituiert ist, und worin zusätzlich ein

oder mehrere, vorzugsweise ein oder zwei H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch den zuvor definierten Substituenten R^{14} und/oder ein H-Atom des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch Cy in der Bedeutung C_{3-6} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , insbesondere mit F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, besonders bevorzugt mit F, Hydroxy, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 oder Hydroxymethyl substituiert sein kann, ersetzt sein können.

Vorzugsweise bedeutet X eine C_{1-6} -Alkylen-Brücke, in der

- 10 - eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2$ -Gruppe durch $-O-$, $-S-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$, besonders bevorzugt durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^4-$, derart ersetzt sein kann, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht
- 15 unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

20 wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

25 wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkinyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter

30 Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems, insbesondere einer Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe, miteinander verbunden sein können.

Vorzugsweise ist in der Gruppe X eine unmittelbar mit der Gruppe R^1R^2N - benachbarte $-CH_2$ -Gruppe nicht durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ ersetzt.

35

Sind in der Gruppe X ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ ersetzt, so sind diese Gruppen vorzugsweise durch eine Alkylenbrücke mit mindestens 2 C-Atomen von der Gruppe R^1R^2N- beabstandet.

- 5 Sind in der Gruppe X zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ ersetzt, so sind diese Gruppen vorzugsweise durch eine Alkylenbrücke mit mindestens 2 C-Atomen voneinander getrennt.

- 10 Ist in der Gruppe X eine $-CH_2$ -Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese $-CH_2$ -Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

- 15 Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X'' keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X'' ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR^1R^2 oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome nicht miteinander benachbart sind.

- 20 Ist in X, X' oder X'' ein C-Atom substituiert, so sind bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe der C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und C_{1-4} -Alkoxy-Reste. Des weiteren können in X, X' oder X'' ein C-Atom zweifach und/oder ein oder zwei C-Atome ein- oder zweifach substituiert sein, wobei bevorzugte Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, 25 und zwei C_{1-4} -Alkyl- und/oder C_{2-4} -Alkenyl-Substituenten auch unter Ausbildung eines gesättigten oder einfach ungesättigten carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

- 30 Vorteilhafterweise weist die Gruppe X in der Bedeutung C_{2-4} -Alkylenoxy, insbesondere $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, keinen Hydroxy-Substituenten auf.

- 35 Ganz besonders bevorzugte Substituenten eines oder zweier C-Atome in X, X' oder X'' sind ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, wobei zwei Alkylsubstituenten an einem C-Atom auch unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

In den zuvor und nachfolgend aufgeführten Bedeutungen der Substituenten der Brücken X, X' und/oder X'' sowie der Bedeutungen der Brücken X, X' und/oder X'' selbst können jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

5

Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

10 Bevorzugt bedeutet X eine unverzweigte C₁₋₄-Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, C₂₋₄-Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴-, insbesondere C₂₋₄-Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴-,

15

wobei R⁴ mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden sein kann,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

20

wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, insbesondere ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

25

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

30

worin R¹, R⁴ und R¹⁰ wie zuvor und nachstehend definiert sind.

Der Substituent R¹⁰ bedeutet vorzugsweise einem Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl oder Methoxy.

35

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^4 sind H, C_{1-6} -Alkyl und C_{3-6} -Alkenyl. Besonders bevorzugt bedeutet R^4 H oder C_{1-3} -Alkyl. Ist R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden, so sind besonders bevorzugte Bedeutungen von R^4 C_{2-6} -Alkyl und C_{2-6} -Alkenyl.

5

Für den Fall, dass R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden ist, besitzt Y vorzugsweise die Bedeutung Phenyl und R^4 vorzugsweise die Bedeutung C_{2-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl. Hierbei bevorzugte heterocyclische Ringsysteme sind Indol, Dihydroindol, Chinolin, Dihydrochinolin, Tetrahydrochinolin und Benzoxazol.

10

Besonders bevorzugt bedeutet X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$, insbesondere $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$,

15

wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden sein kann,

20

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können; vorzugsweise wobei in X ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-3} -Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems, insbesondere einer Cyclopropyl-Gruppe, miteinander verbunden sein können, und

25

30

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, vorzugsweise wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F substituiert sein können.

35

Ganz besonders bevorzugt bedeutet X für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 1,1-Cyclopropylen, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, wobei diese Gruppen unsubstituiert sind oder in denen die Alkylen-Brücke wie angegeben, vorzugsweise ein- oder
5 zweifach mit Methyl und/oder Fluor substituiert ist.

Der Rest R^4 weist vorzugsweise nur dann die Bedeutung Vinyl auf, wenn R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden ist.

10 Die Gruppe X weist vorzugsweise keine Carbonyl-Gruppe auf.

Bedeutet Y ein kondensiertes bicyclisches Ringsystem, so ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe X eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, insbesondere eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, ganz besonders bevorzugt $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, die
15 wie angegeben substituiert sein können.

Für den Fall, dass der Index b den Wert 1 besitzt, bedeutet X besonders bevorzugt $-\text{CH}_2-$ oder 1,1-Cyclopropylen. Hierbei kann X in der Bedeutung $-\text{CH}_2-$ mit Y unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems wie angegeben miteinander verbunden sein, wobei hierzu die
20 $-\text{CH}_2-$ -Brücke mit C_{2-3} -Alkyl substituiert ist. Die $-\text{CH}_2-$ -Brücke kann einen oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-3} -Alkyl aufweisen, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können.

25 Für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, bedeutet X besonders bevorzugt $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, wobei die genannten Gruppen einen oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-3} -Alkyl aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines Ringsystems miteinander verbunden sein können.

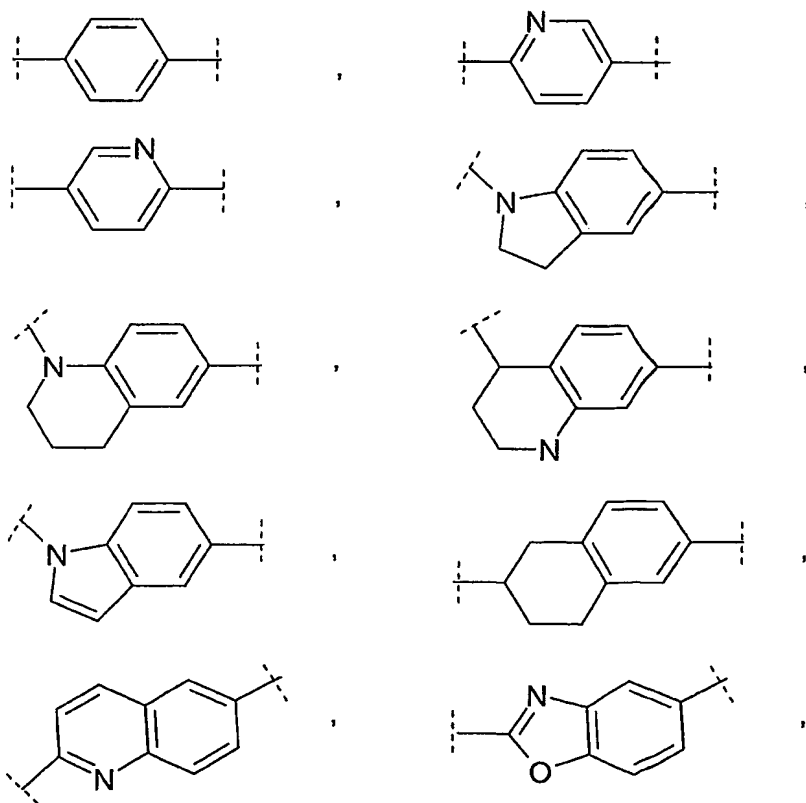
30 Die Brücke X kann auch eine Einfachbindung bedeuten. Bevorzugt bildet die Brücke X nur dann eine Einfachbindung, wenn Y ein bicyclisches Ringsystem darstellt. Weiterhin vorzugsweise kann die Brücke X nur dann eine Einfachbindung bedeuten, wenn die erfindungsgemäße Verbindung gemäß einer der Teilformeln Ia, Ib oder Id, insbesondere
35 gemäß einer der Teilformeln Ia oder Ib, ganz besonders bevorzugt der Teilformel Ib, beschrieben werden kann.

Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny oder Benzoxazolyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können. Hierbei kann R^1 mit Y und/oder X mit Y wie zuvor angegeben verbunden sein.

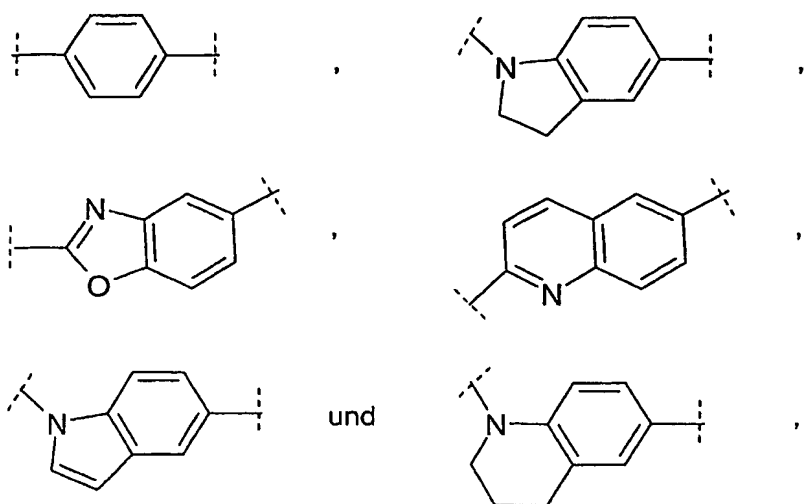
- 10 Falls die Gruppe Y die Bedeutung Phenyl oder Pyridinyl besitzt, sind die Brücken X und Z vorzugsweise in para-Stellung mit der Gruppe Y verbunden.

Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen

15

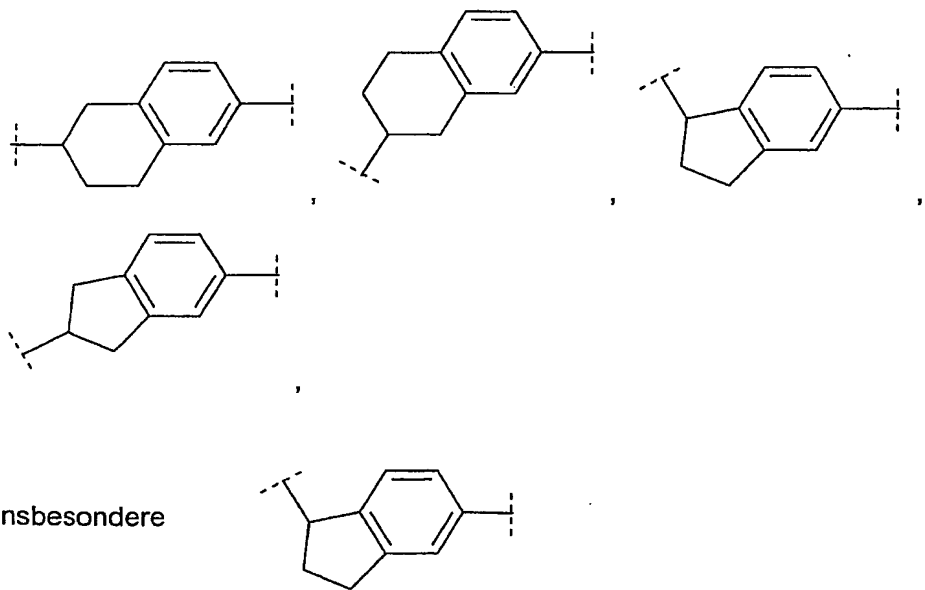


insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} substituiert sein können, im Falle einer Phenylgruppe auch
 5 zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

Die Gruppe Y kann mit der Gruppe X unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein. Hierbei bevorzugte Bedeutungen der miteinander
 10 verbundenen Gruppen -X-Y- sind ausgewählt aus der Liste bestehend aus



insbesondere

wobei in den vorstehend aufgeführten bicyclischen Gruppen der Phenyl-Ring ein- oder mehrfach mit R^{20} oder auch zusätzlich einfach mit Nitro, und der gesättigte carbocyclische Ring ein- oder zweifach mit C_{1-3} -Alkyl substituiert sein kann.

- 5 Die Gruppe Y ist vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

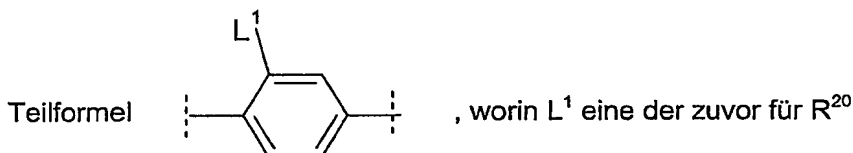
Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy,

- 10 Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, $-CH=N-OH$ und $-CH=N-O-C_{1-4}$ -alkyl.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der

- 15 Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, im Falle eines Phenylrings auch Nitro.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenylen der



- 20 angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, CN, Amino oder NO_2 , besitzt oder H bedeutet.

Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe A ist Aryl oder Heteroaryl.

- 25 Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, wobei die Gruppe A keine Aminogruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist.

- 30 Vorzugsweise weist die Gruppe A keinen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino-, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino- C_{1-3} -alkyl und Phenylcarbonylamino- auf. Ferner nicht bevorzugte Substituenten sind Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di- $(C_{1-4}$ -

- 4-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl und Phenyl-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyl.

Darüber hinaus weist die Gruppe A vorzugsweise keinen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Nitro und tert-Butyloxycarbonylamino jeweils in ortho-Stellung zur Brücke W auf.

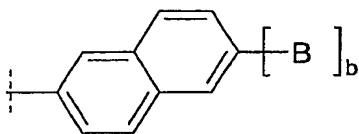
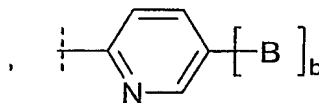
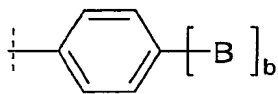
10

Besitzt b den Wert 0, so ist die Gruppe A vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach substituiert.

Besitzt b den Wert 1, so ist die Gruppe A vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Besitzt b den Wert 1 und ist die Gruppe A einfach substituiert, so befindet sich der Substituent vorzugsweise in ortho Position bezogen auf die Gruppe W.

15

Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



20

wobei die aufgeführten Gruppen wie angegeben mit R²⁰ ein- oder mehrfach substituiert sein können, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe A keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist. Die angegebenen Bedeutungen der Gruppe A Phenyl und Pyridyl sind in dem Fall bevorzugt, dass b den Wert 1 besitzt.

25

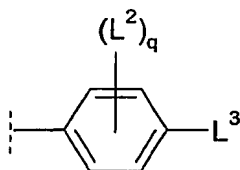
Besonders bevorzugte Substituenten R²⁰ der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, -CHO, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₂₋₄-Alkynyl, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, -CH=N-OH und -CH=N-O-C₁₋₄-alkyl.

30

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- und Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-.

5

Für den Fall, dass b den Wert 0 besitzt, ist eine besonders bevorzugte Bedeutung der Gruppe A substituiertes Phenyl der Teilformel



10 worin

L^2 eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , CN oder NO_2 bedeutet; besonders bevorzugt F, Cl oder Br;

15

L^3 eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl-O-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxy, -COO- C_{1-4} -alkyl oder -COOH bedeutet; besonders bevorzugt F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , Methoxy, OCF_3 , CN oder NO_2 ; ganz besonders bevorzugt Cl, Br, CF_3 oder NO_2 ;

20

q den Wert 0, 1 oder 2 besitzt.

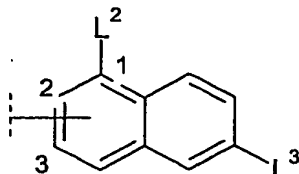
mit der Maßgabe, dass die Phenyl-Gruppe lediglich maximal einfach mit Nitro substituiert sein kann.

25

Besonders bevorzugt ist A substituiertes Phenyl gemäß obiger Teilformel, in der q 1 oder 2 bedeutet und/oder mindestens ein Substituent L^2 zum Substituenten L^3 in meta-Stellung steht.

30

Weiterhin eine bevorzugte Teilformel für A, insbesondere für den Fall, dass b den Wert 0



besitzt, ist , wobei die Bindung zur Gruppe W über das C-Atom mit der Positionsnummer 2 oder 3 erfolgt und L^2 und L^3 wie zuvor definiert sind.

- 5 Für den Fall, dass b den Wert 1 besitzt, ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe B Aryl oder Heteroaryl, das wie angegeben substituiert sein kann.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl.

- 10 Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit R^{20} , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B ein-, zwei- oder dreifach, insbesondere ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in ortho- oder para-Position, insbesondere para-Position zur Gruppe A angeordnet.

15

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

20

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und Trifluormethoxy oder Nitro; insbesondere Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, CF_3 und Trifluormethoxy.

25

Allgemein weist R^4 eine der für R^{17} , vorzugsweise eine der für R^{18} , angegebenen Bedeutungen auf.

30

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^4 sind H, C_{1-6} -Alkyl und C_{3-6} -Alkenyl. Ist R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden, so sind besonders bevorzugte Bedeutungen von R^4 C_{2-6} -Alkyl und C_{2-6} -Alkenyl.

Ist R^{11} eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynyl-Gruppe, so sind die Bedeutungen $-CH=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$ sowie $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$ bevorzugt.

- 5 Der Substituent R^{20} weist vorzugsweise keines der folgenden Strukturelemente auf:
- a) $-CO$ -Aryl oder $-CO$ -Heteroaryl, insbesondere $-CO$ -Phenyl, wobei Heteroaryl, Aryl und Phenyl substituiert sein können,
 - b) $-C(=NH)-NH-$, wobei die H-Atome substituiert sein können und/oder
 - c) $-NH-CO-NH-$, wobei die H-Atome substituiert sein können.

10

Allgemein bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl oder Amino, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Amino.

15

- 20 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{21} sind C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -alkyl, $-SO_2-N(C_{1-3}-alkyl)_2$ und Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

25

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen von R^{21} sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, insbesondere H und C_{1-3} -Alkyl.

- 30 Cy bedeutet vorzugsweise eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, insbesondere eine C_{5-7} -Cycloalkyl-Gruppe, eine C_{5-7} -Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere
- 35 NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können.

Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

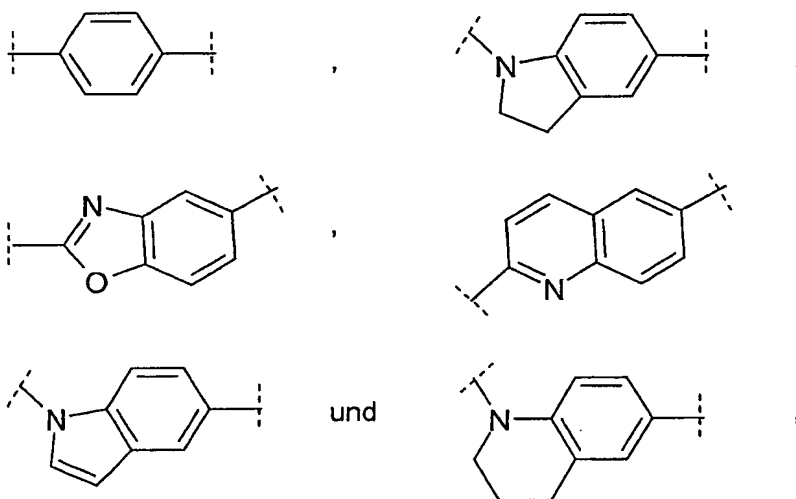
- 5 Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen die Brücke X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder 1,1-Cyclopropylen bedeutet, und

- 10 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, auch $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ bedeuten kann,

wobei die für X angegebenen Gruppen unsubstituiert sind oder in denen die Alkylen-Brücke wie angegeben, vorzugsweise ein- oder zweifach mit Methyl und/oder Fluor substituiert ist, wobei zwei Methylgruppen zu einem Cyclopropyl-Ring miteinander verbunden sein können;

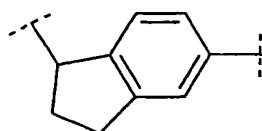
15 und

die Gruppe Y eine der folgenden Bedeutungen aufweist



20

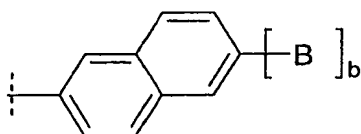
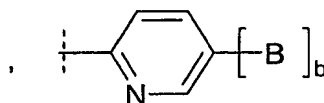
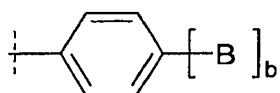
oder die Gruppe Y mit der Gruppe X unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden ist, wobei die Gruppen $-\text{X}-\text{Y}-$



bedeutet,

- 5 wobei die vorstehend aufgeführten Phenyl-Ringe oder die Heteroatome aufweisenden bicyclischen Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} und Phenyl-Ringe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und der gesättigte carbocyclische Ring im Indan-Gerüst ein- oder zweifach mit C_{1-3} -Alkyl substituiert sein kann, und

die Gruppe A eine der nachfolgend aufgeführten Teilformeln



10

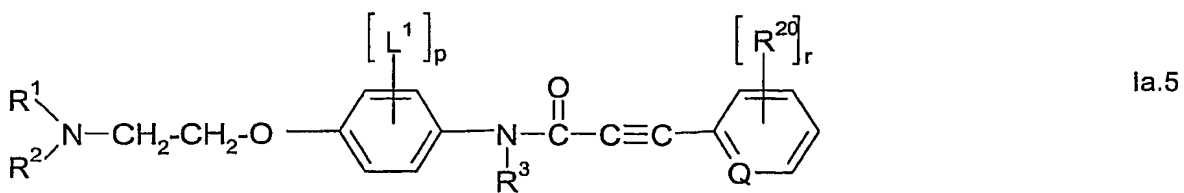
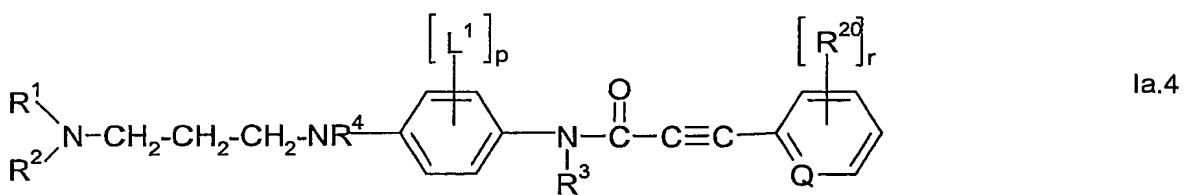
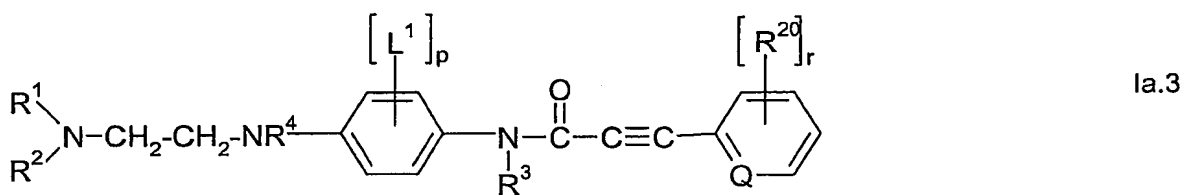
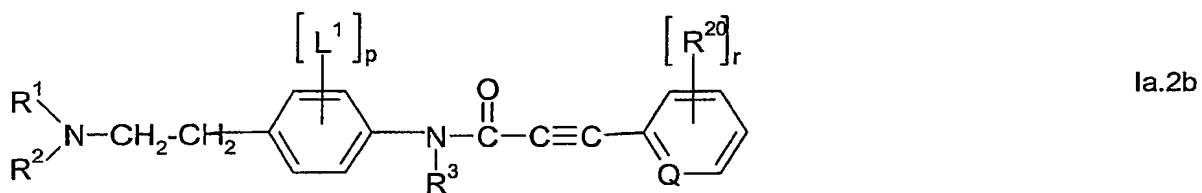
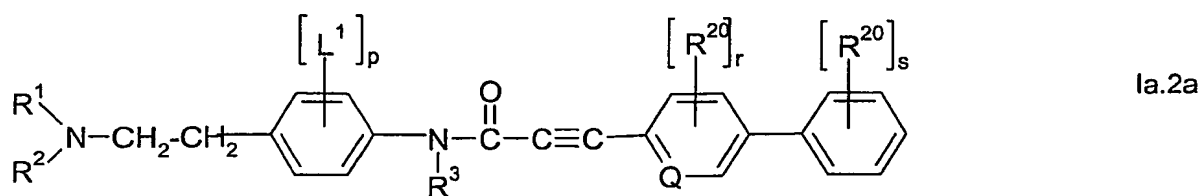
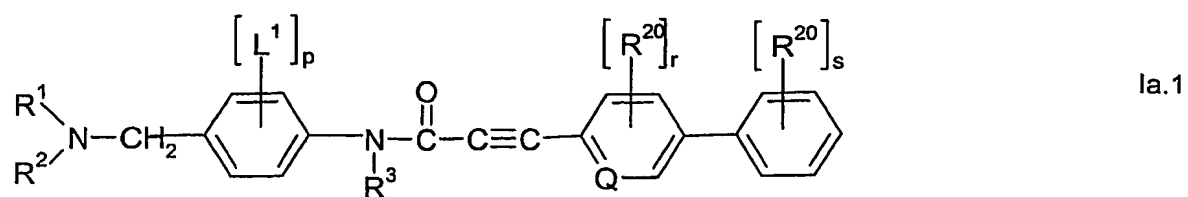
bedeutet, die mit R^{20} ein- oder mehrfach substituiert sein können, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe A keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist, und

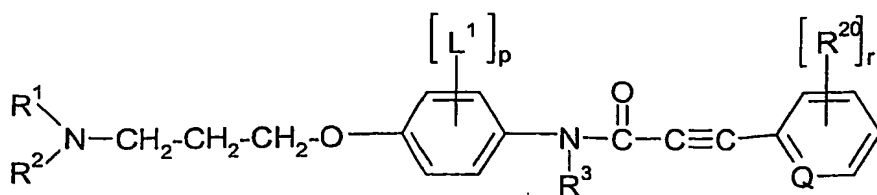
- 15 die Gruppe B Phenyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert ist, bedeutet und

b den Wert 0 oder 1 besitzt.

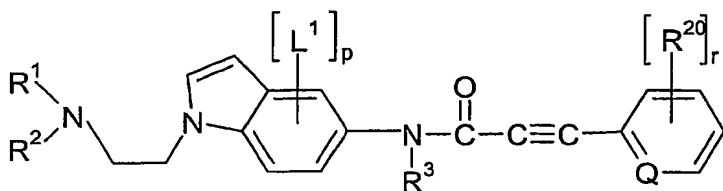
- 20 Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, B, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 und W unabhängig voneinander eine oder mehrere der vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

- 25 Bevorzugte Gruppen von Verbindungen gemäß dieser Erfindung lassen sich durch folgende Formeln, besonders bevorzugt durch die Formeln Ia.1, Ia.2a, Ia.2b, Ia.3, Ia.5, Ia.6, Ia.7, Ia.8, Ib.1, Ib.2, Ic.1 und Id.1 beschreiben

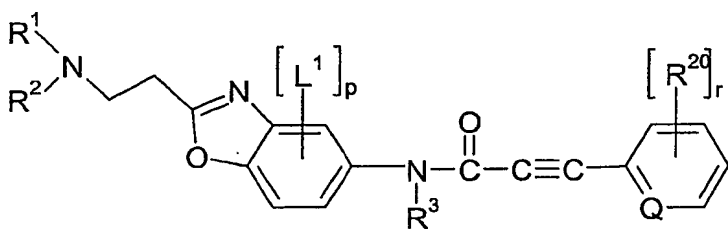




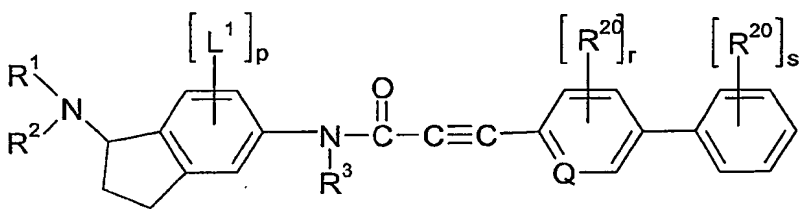
Ia.6



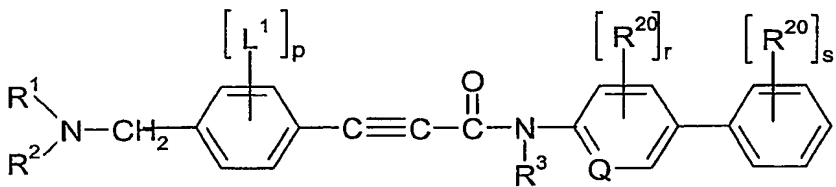
Ia.7



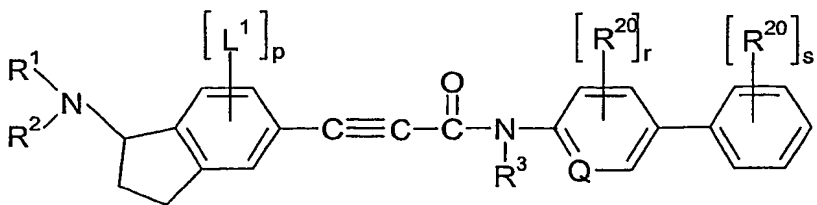
Ia.8



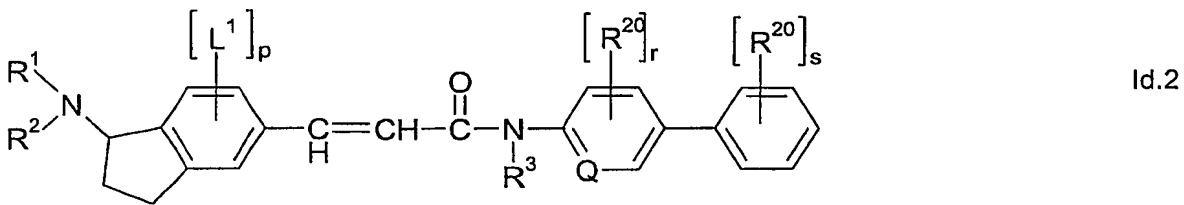
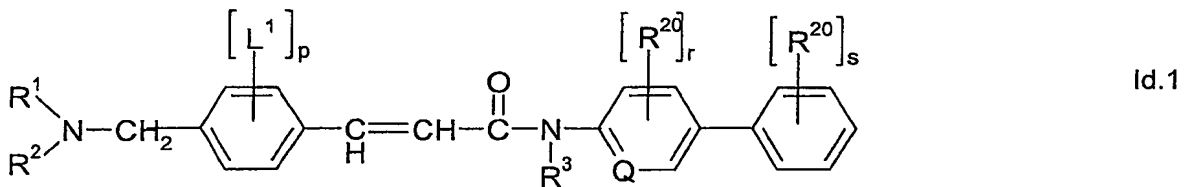
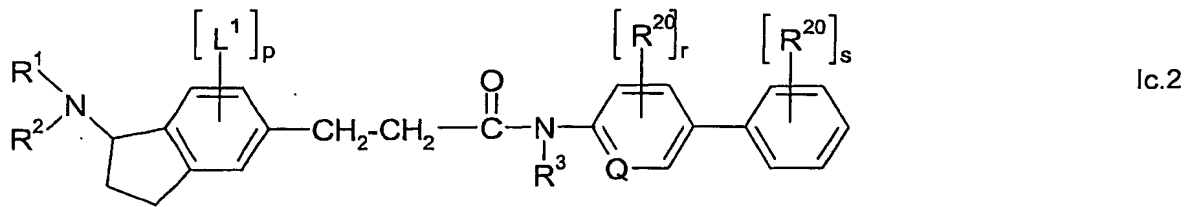
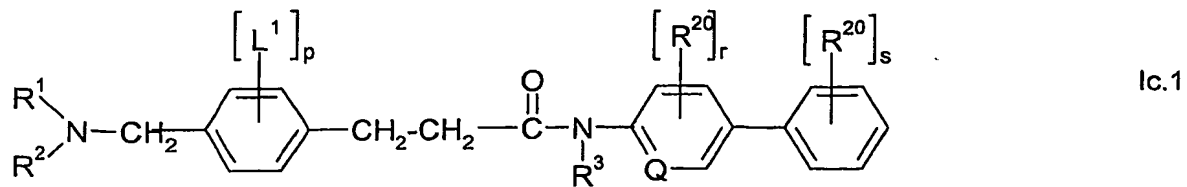
Ia.9



Ib.1



Ib.2



wobei die in den Formeln Ia.1 bis Ia.8, Ib.1, Ic.1 und Id.1 enthaltenen Brücken X in den Bedeutungen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NR⁴-, -CH₂-CH₂-CH₂-NR⁴-, -CH₂-CH₂-O- und -CH₂-CH₂-CH₂-O- ein oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₃-Alkyl und C₃₋₅-Cycloalkyl aufweisen können, wobei zwei Alkyl-

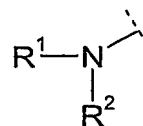
5 Substituenten unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können; besonders bevorzugt können die genannten Brücken X, insbesondere in der Bedeutung -CH₂-, einen oder zwei Methyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Methyl-Substituenten unter Ausbildung einer Cyclopropyl-Gruppe miteinander verbunden sein können; und

wobei L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^{20} die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und mehrfach vorkommende Substituenten die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können; insbesondere wobei

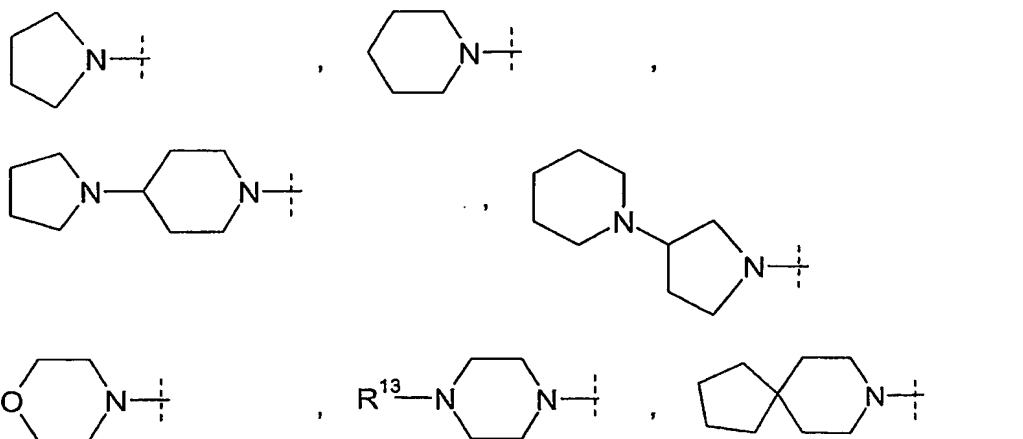
- 5 R^1 , R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Tetrahydropyran-3- oder -4-yl, Tetrahydropyranyl- C_{1-3} -alkyl, Piperidin-3- oder -4-yl, wobei die NH-Gruppe mit R^{13} substituiert sein kann, Piperidiny- C_{1-3} -alkyl, wobei die NH-Gruppe mit R^{13} substituiert sein kann, Phenyl, Pyridyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{2-4} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-4} -alkyl, Amino- C_{2-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl-, wobei Cycloalkyl-Ringe ein-, zwei- oder dreifach mit Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl und Methoxy substituiert sein können, und wobei C_{2-4} -Alkyl-Brücken in den Bedeutungen Hydroxy- C_{2-4} -alkyl- und C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-4} -alkyl- zusätzlich einfach mit Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sein können, und wobei Alkyl-Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder einfach mit Cl substituiert sein können, und wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann; oder

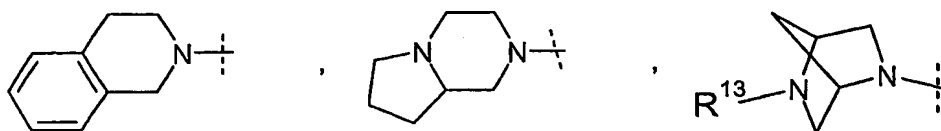
20

R^1 , R^2 sind derart miteinander verbunden, dass die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln





besitzt, wobei in dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} und/oder ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C_{3-6} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , insbesondere mit F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, besonders bevorzugt mit F, Hydroxy, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 oder Hydroxymethyl substituiert sein kann, ersetzt sein können, und

wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

R^3 vorzugsweise H oder Methyl bedeutet,

R^{14} jeweils unabhängig voneinander F, Cl, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyloxy, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet, wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F oder jeweils ein C-Atom einfach mit Cl substituiert sein kann; ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methyl-ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet; und

R^{13} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl oder C_{1-4} -Alkyloxycarbonyl bedeutet; besonders bevorzugt H oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet; und

Q CH oder N bedeutet, wobei CH durch R^{20} substituiert sein kann,

L^1 vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Amino oder Nitro bedeutet; besonders bevorzugt Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyan, Amino oder Nitro;

p den Wert 0 oder 1 besitzt,

R^{20} jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, bedeutet, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe Cy keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist;

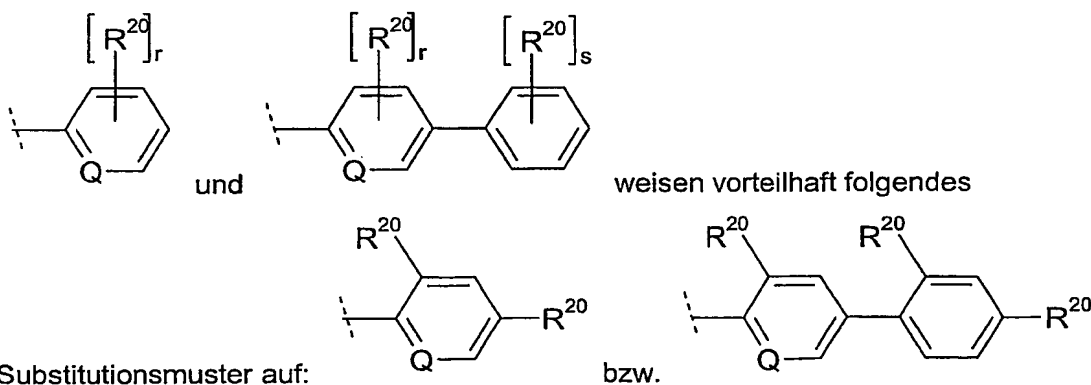
besonders bevorzugt ist R^{20} ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- und C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-;

ganz besonders bevorzugt Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und Trifluormethoxy oder Nitro;

r, s jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 besitzen, vorzugsweise mindestens ein Index r oder s nicht den Wert 0 bedeutet, und

wobei die Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1) bis (M14) nicht umfasst sind.

Die in den Formeln Ia.1 bis Id.2 enthaltenen Gruppen



wobei R^{20} eine der zuvor angegebenen Bedeutungen, einschließlich H aufweist, und wobei mehrfach vorkommende Substituenten R^{20} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und wobei vorzugsweise mindestens ein Substituent R^{20} eine von H verschiedene Bedeutung aufweist.

Die in den Beispielen und Tabellen aufgeführten Verbindungen, einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, sind erfindungsgemäß bevorzugt. Besonders bevorzugte Verbindungen sind nachfolgend aufgelistet, wobei in eckigen Klammern die betreffende Beispielnnummer angegeben ist:

- 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid [1-8];
3-{4-[4-(Pyridin-2-ylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid [1-11];
- 10 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid [1-17];
3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid [1-18];
3-[4-((R)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid [1-20];
- 15 3-[4-(4-Hydroxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid [1-21];
3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid [1-23];
3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-33];
3-{4-[4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-34];
- 20 3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-35];
3-[4-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-36];
3-[4-(4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-37];
- 25 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-38];
3-{4-[(Cyclohexyl-ethyl-amino)-methyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-52];
3-{4-[(Cyclopentyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [1-425];
- 30 3-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid [2-3];
3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid [3-6];
3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid [3-13];
3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid [3-14];
- 35 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-{4-[(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-amid [3-15];

- 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid [3-17];
- 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(4-hydroxy-1-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid [3-18];
- 5 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid [3-25];
3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure-[4-(3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amide [3-29];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid [3-38];
- 10 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid [4-1];
3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid [4-7];
3-(4-Chlor-phenyl)-propinsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid [4-10];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid
- 15 [4-11];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid [4-15];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-nitro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid [4-17];
- 20 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid [4-20];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid [4-21];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenyl]-amid [4-25];
- 25 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl]-amid [4-27];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid [4-31];
- 30 3-(4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid [4-35];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-amid [4-270];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl]-amid [4-271];
- 35 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl]-amid [4-277];

- 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-hydrochlorid [4-278];
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(cyclopropylmethyl-propyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-hydrochlorid [4-279];
- 5 (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid [5-2];
(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid [5-4];
1-{4-[(E)-2-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-vinyl]-benzyl}-piperidin-4-carbonsäureamid [5-6];
(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-{[methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-methyl}-phenyl)-acrylamid [5-7];
- 10 (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid [5-8];
(E)-N-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-3-[4-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamide [5-9];
(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid [5-13];
- 15 (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyclopropylaminomethyl-phenyl)-acrylamid [5-14];
(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-[(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl]-acrylamid [5-17];
(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-[(cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl]-acrylamid [5-19];
- 20 (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-[(cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl]-acrylamid [5-21];
(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid [5-23];
(E)-3-[4-(8-Aza-spiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-phenyl]-N-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-acrylamid [5-25];
- 25 (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-[(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl)-phenyl)-acrylamid [5-27];
(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid [5-28]
- N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-2];
- 30 N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-3];
N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-propionamid [6-4];
1-{4-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethyl]-benzyl}-piperidine-4-carbonsäureamid [6-5];
N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-hydroxymethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-6];
- 35 N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-7];

- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-((*R*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-8];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-hydroxy-4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-9];
- 5 *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid [6-11];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-([methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-methyl)-phenyl)-propionamid [6-12];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-[(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl)-propionamid [6-13];
- 10 *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-([(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-(2-methoxy-ethyl)-amino]-methyl)-phenyl)-propionamid [6-14];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-[(cyclopropyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl)-propionamid [6-15];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-16];
- 15 *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-([(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-phenyl)-propionamid [6-17];
- 3-{4-[(Benzyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-*N*-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-propionamid [6-18];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-([methyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-methyl)-phenyl)-propionamid [6-19];
- 20 *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-([methyl-(2-phenoxy-ethyl)-amino]-methyl)-phenyl)-propionamid [6-20];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-21];
- 25 *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4-[(cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionamid [6-22];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-23];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-25];
- 30 *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-26];
- 3-(4-([(3-Amino-propyl)-methyl-amino]-methyl)-phenyl)-*N*-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-propionamid [6-27];
- 35 3-[4-(8-Aza-spiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-phenyl]-*N*-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-propionamid [6-28];
- N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-((*R*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid [6-29];

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4-[(methyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionamid [6-33];

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4-[(cyclohexyl-ethyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionamid [6-35];

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyclohexylaminomethyl-phenyl)-propionamid [6-39];

5 *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4-[(cyclohexyl-isopropyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionamid [6-40];

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyclopentylaminomethyl-phenyl)-propionamid [6-41];

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-{[ethyl-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino]-methyl}-phenyl)-propionamid [6-42];

10

einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

20 Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc.. Substituierte Alkyl-Reste, wie beispielsweise die C₂₋₄-alkyl- Gruppe in Hydroxy-C₂₋₄-alkyl oder C₁₋₄-Alkoxy-
25 C₂₋₄-alkyl, können ebenfalls verzweigt oder unverzweigt sein.

Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen.

Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), 1-Methyl-ethylen
30 (-CH(CH₃)-CH₂-), 1,1-Dimethyl-ethylen (-C(CH₃)₂-CH₂-), n-Prop-1,3-ylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-Methylprop-1,3-ylen (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-Methylprop-1,3-ylen (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

Der Begriff C_{2-n}-Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte
35 oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-

Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-Hexenyl etc..

Der Begriff C_{2-n} -Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte

- 5 oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer $C\equiv C$ -Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

- 10 Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

- 15 Der Begriff C_{1-n} -Alkylthio bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

- 20 Der Begriff C_{1-n} -Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

25

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl,

- 30 Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C_{5-n} -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

35

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

Der Begriff Cyclo-C₃₋₇-alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 7 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

Der Begriff Cyclo-C₃₋₇-alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo-C₃₋₇-alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyll, Chinozilinyll, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Pteridinyll, Carbazolyl, Azepinyll, Diazepinyll, Acridinyll, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyll, Pyrazolinyll, Indolinyll, Oxazolidinyll, Oxazolinyll, Oxazepinyll, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

Begriffe, wie Aryl-C_{1-n}-alkyl, Heteroaryl-C_{1-n}-alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n}-Alkyl, wie oben definiert, das mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

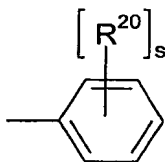
Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen.

Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.

So kann in dem Beispiel



der Substituent R^{20} im Fall $s = 1$ an

jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Fall $s = 2$ können unterschiedlich voneinander ausgewählte Substituenten R^{20} an unterschiedliche, freie Positionen des Phenylrings gebunden sein.

Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxycarbonyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_8 eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

- 5 R_g ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder $R_8CO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der R_8 bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

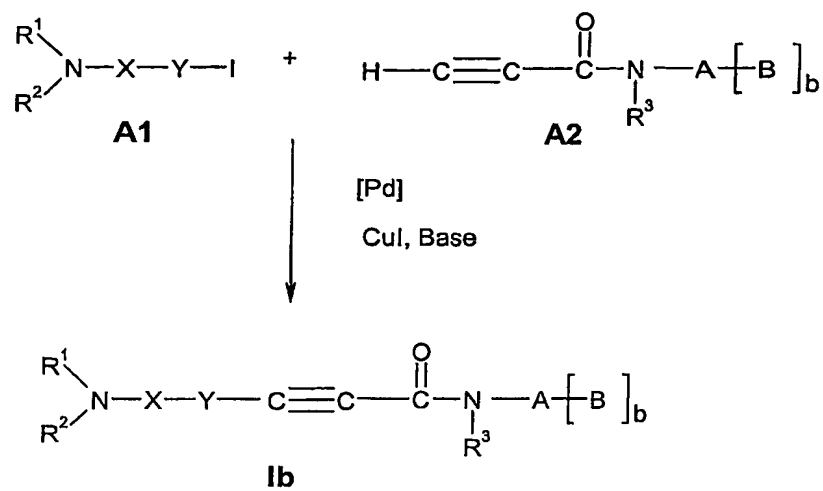
wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

- Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluoriierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluoriierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluoriierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

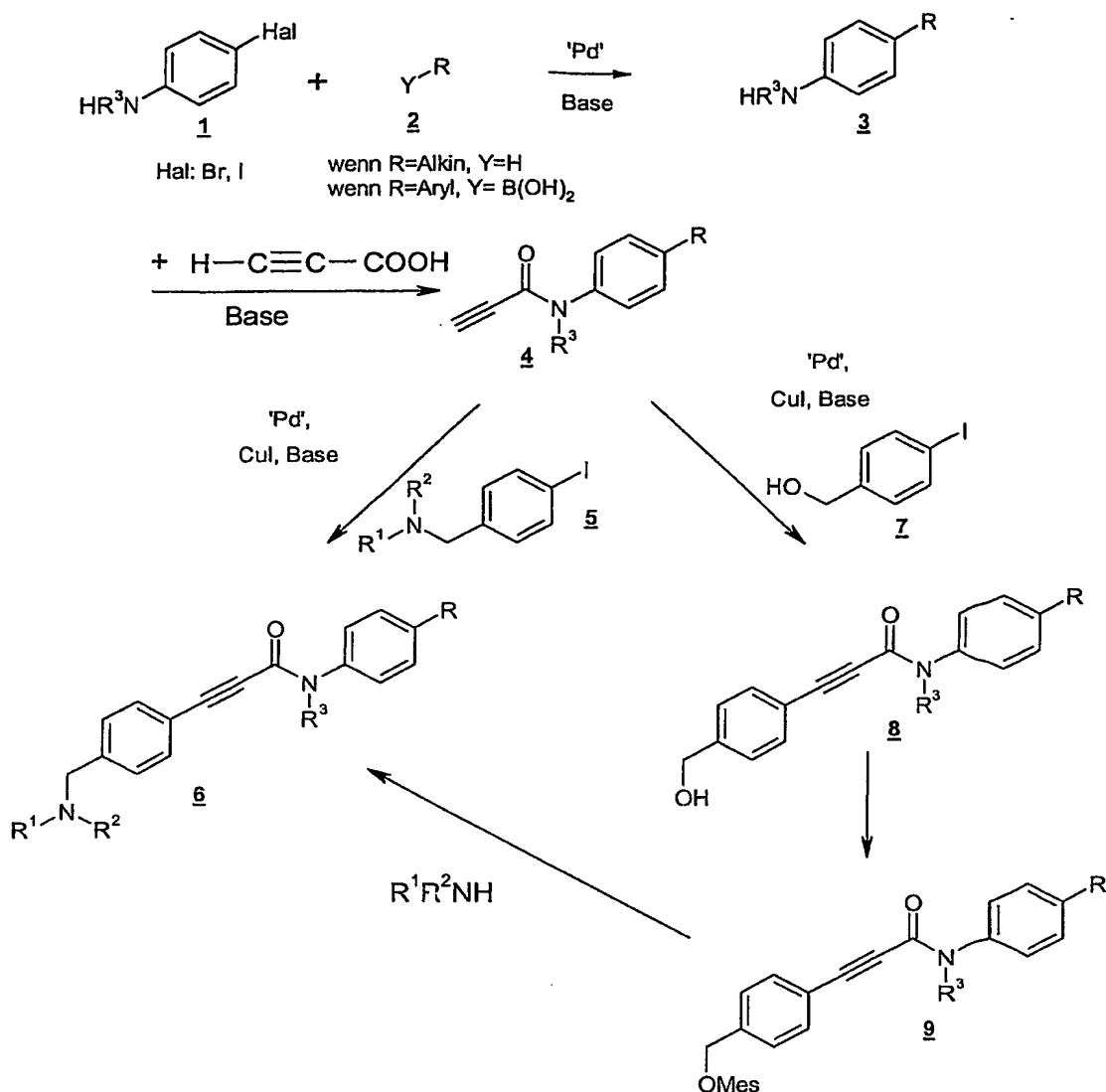
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen in analoger Anwendung zu den nachfolgend näher erläuterten Herstellungsverfahren erhalten, die ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung darstellen. Nachfolgend verwendete Abkürzungen sind in der Einleitung zum experimentellen Teil definiert oder dem Fachmann als solche geläufig.

- Enthalten nachfolgend aufgeführte Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte Reste R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, A oder B mit Aminfunktionen, so werden diese vorzugsweise in geschützter Form, beispielsweise mit einer Boc-, Fmoc- oder Cbz-Schutzgruppe, eingesetzt und am Ende der Reaktionen nach Standardmethoden freigesetzt.

Schema 1:

- 5 Um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib zu erhalten, setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel A1 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A2 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung in Gegenwart eines Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden und Kupferiodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, Acetonitril oder THF oder Lösungsmittelgemisch unter Verwendung einer Aminbase
- 10 wie zum Beispiel Triethylamin oder anorganischen Base wie Cäsiumcarbonat bei Temperaturen zwischen -20 °C und 200 °C um.

Schema 2:



Um Verbindungen der Formel 6 zu erhalten, wird ein Anilinderivat der Formel 1 mit einer Verbindung der Formel 2 umgesetzt. Handelt es sich bei der Verbindung 2 um ein

Arylboronsäurederivat, so erfolgt die Umsetzung zur Verbindung 3 in Gegenwart eines

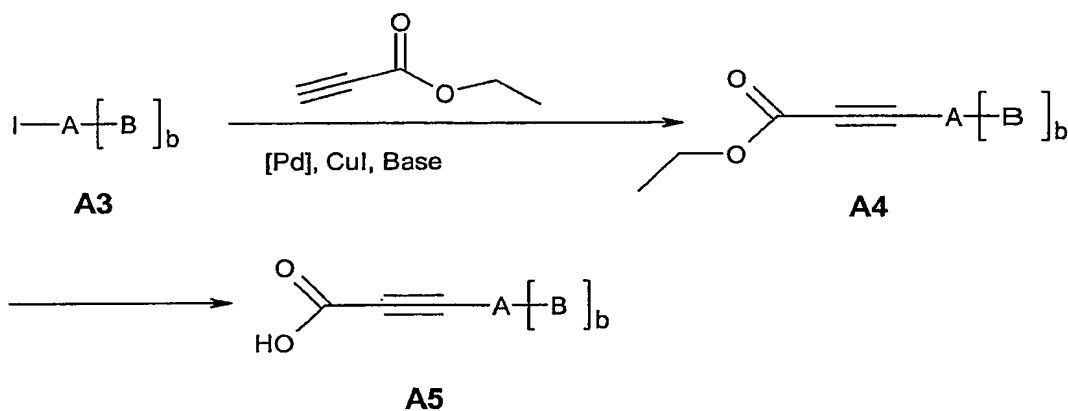
- 5 Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch aus beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, THF oder Wasser unter Verwendung einer Base wie zum Beispiel Triethylamin oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200 °C. Anstelle der Arylborsäurederivate können auch metallorganische Arylverbindungen wie zum Beispiel Zinn- oder

- 10 Zinkverbindungen verwendet werden. Handelt es sich bei der Verbindung 2 um ein Alkinderivat, so erfolgt die Umsetzung zur Verbindung 3 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung in Gegenwart eines Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden und Kupferiodid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch aus beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, Acetonitril oder THF unter Verwendung einer Base wie

zum Beispiel Triethylamin bei Temperaturen zwischen -20°C und 200°C . Eine Verbindung der Formel 4 erhält man durch Reaktion einer Verbindung der Formel 3 mit Propincarbonsäure in Gegenwart einer Base und von Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel CDI, TBTU oder DCC. Anstelle der Propincarbonsäure kann auch

- 5 Propincarbonsäurechlorid verwendet werden. Verbindungen der Formel 4 können zu Verbindungen der Formel 6 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung wie vorstehend beschrieben umgesetzt werden. Alternativ kann eine Verbindung der Formel 4 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung wie beschrieben mit Verbindung 7 zur Reaktion gebracht werden. Die daraus resultierende Verbindung der Formel 8 wird in das Sulfonsäurederivat 9 durch
- 10 Reaktion mit Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen 0°C und 50°C umgewandelt. Für die Umsetzung zu einer Verbindung der Formel 6 ist es denkbar anstelle des Mesylates 9 ein analoges Tosylat oder eine entsprechende Halogenverbindung einzusetzen. Eine Verbindung der Formel 9 wird mit dem entsprechenden Amin in einem
- 15 Lösungsmittel wie beispielsweise THF bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C zur Reaktion gebracht, wobei eine Verbindung der Formel 6 entsteht.

Schema 3a:

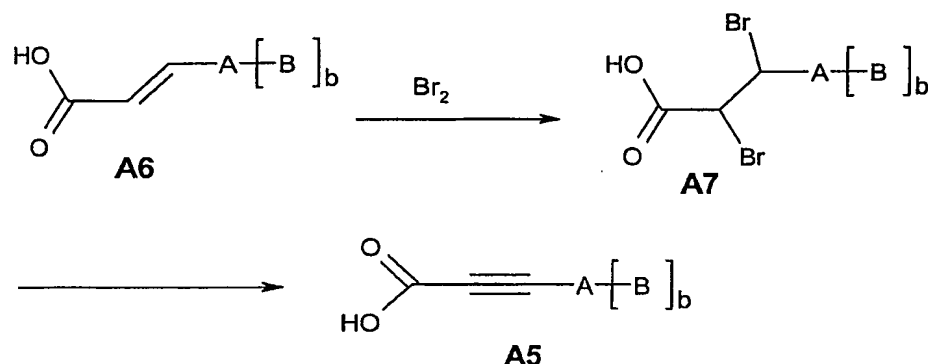


- 20 Um eine Verbindung der allgemeinen Formel A4 zu erhalten, setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel A3 mit einem Ester der Propionsäure, vorzugsweise mit Propionsäureethylester, im Sinne einer Sonogashira-Kupplung in Gegenwart eines Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden und Kupferiodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, Acetonitril oder THF oder
- 25 Lösungsmittelgemisch unter Verwendung einer Aminbase wie zum Beispiel Triethylamin oder anorganischen Base wie Cäsiumcarbonat bei Temperaturen zwischen -20°C und 200°C um. Die Verbindung der allgemeinen Formel A4 wird im Zuge einer Esterspaltung in eine Verbindung der allgemeinen Formel A5 überführt. Die Esterspaltung kann in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder THF mit oder ohne Zusatz von Wasser in Gegenwart

einer anorganischen Base wie Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C erfolgen. Eine Esterspaltung ist auch in einem organischen Lösungsmittel wie THF oder Dioxan in Gegenwart von Säure, beispielsweise wässriger Salzsäure oder Schwefelsäure möglich.

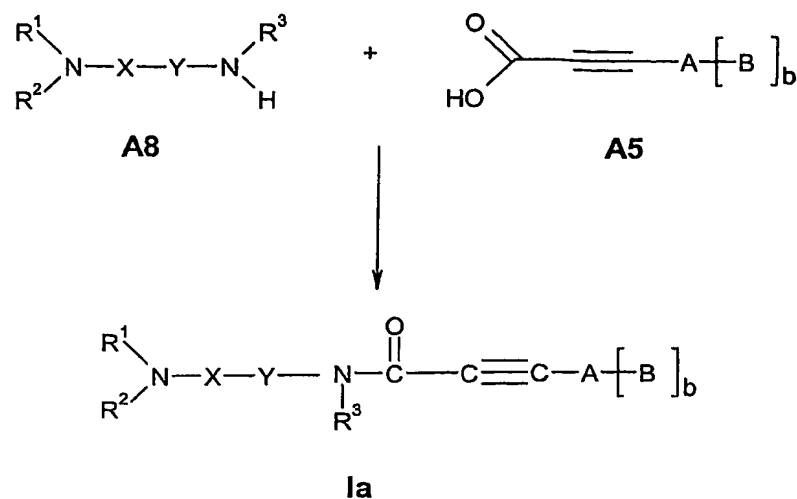
5

Schema 3b:

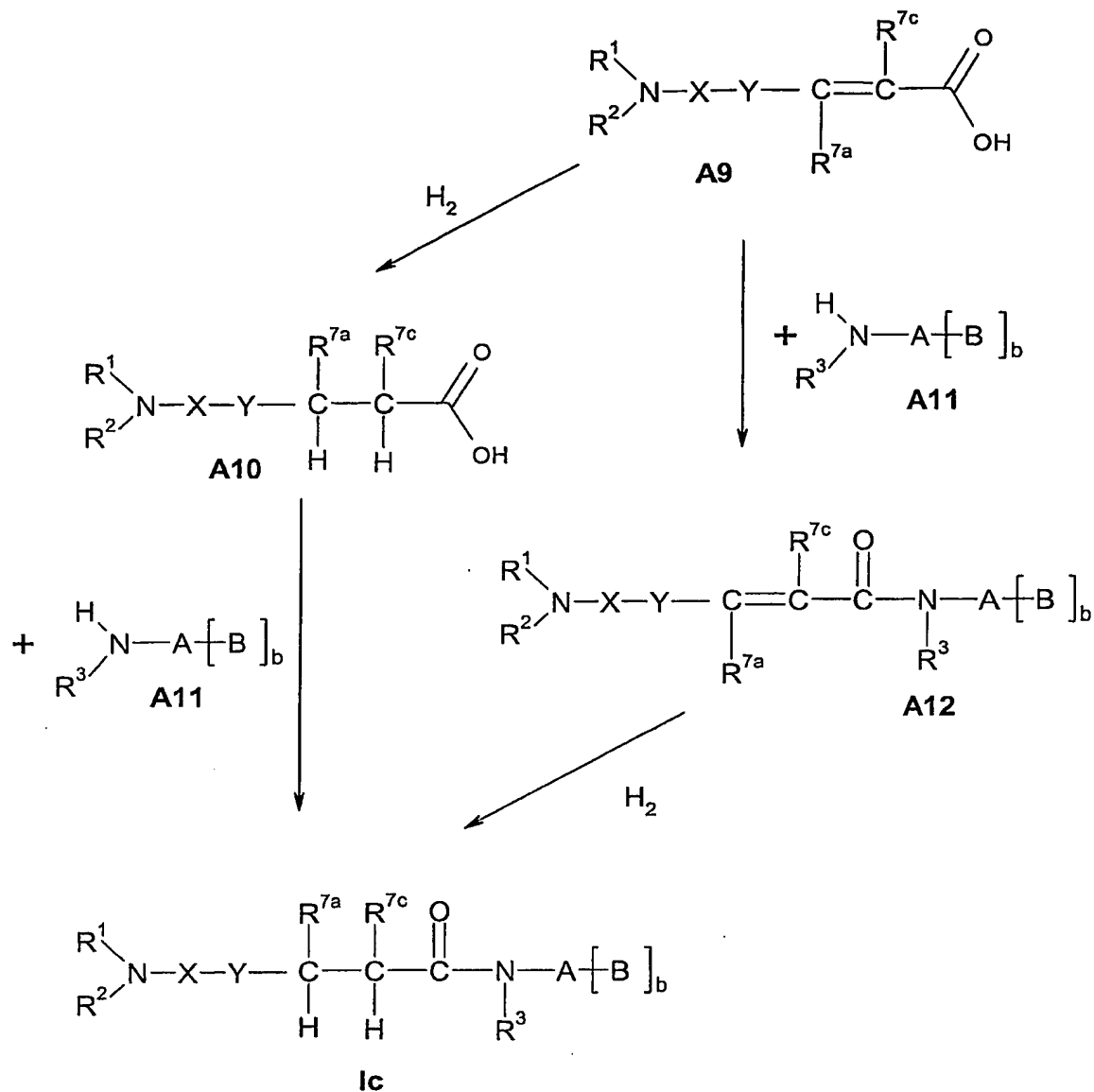


Eine Verbindung der allgemeinen Formel A5 kann auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel A7 in einem organischen Lösungsmittel wie

- 10 beispielsweise Dioxan, Ethanol oder THF mit oder ohne Zusatz von Wasser mit einer Base wie Kaliumtertiärbutylat, Natriumhydroxid oder Natriumethylat bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C umsetzt. Es ist aber auch möglich, für diese Umsetzung eine Verbindung der allgemeinen Formel A7 mit Pyridin oder Chinolin bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C zur Reaktion zu bringen. Eine Verbindung der allgemeinen Formel A7 erhält man durch
- 15 Bromierung einer Verbindung der allgemeinen Formel A6 in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen zwischen -20 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur.

Schema 3c:

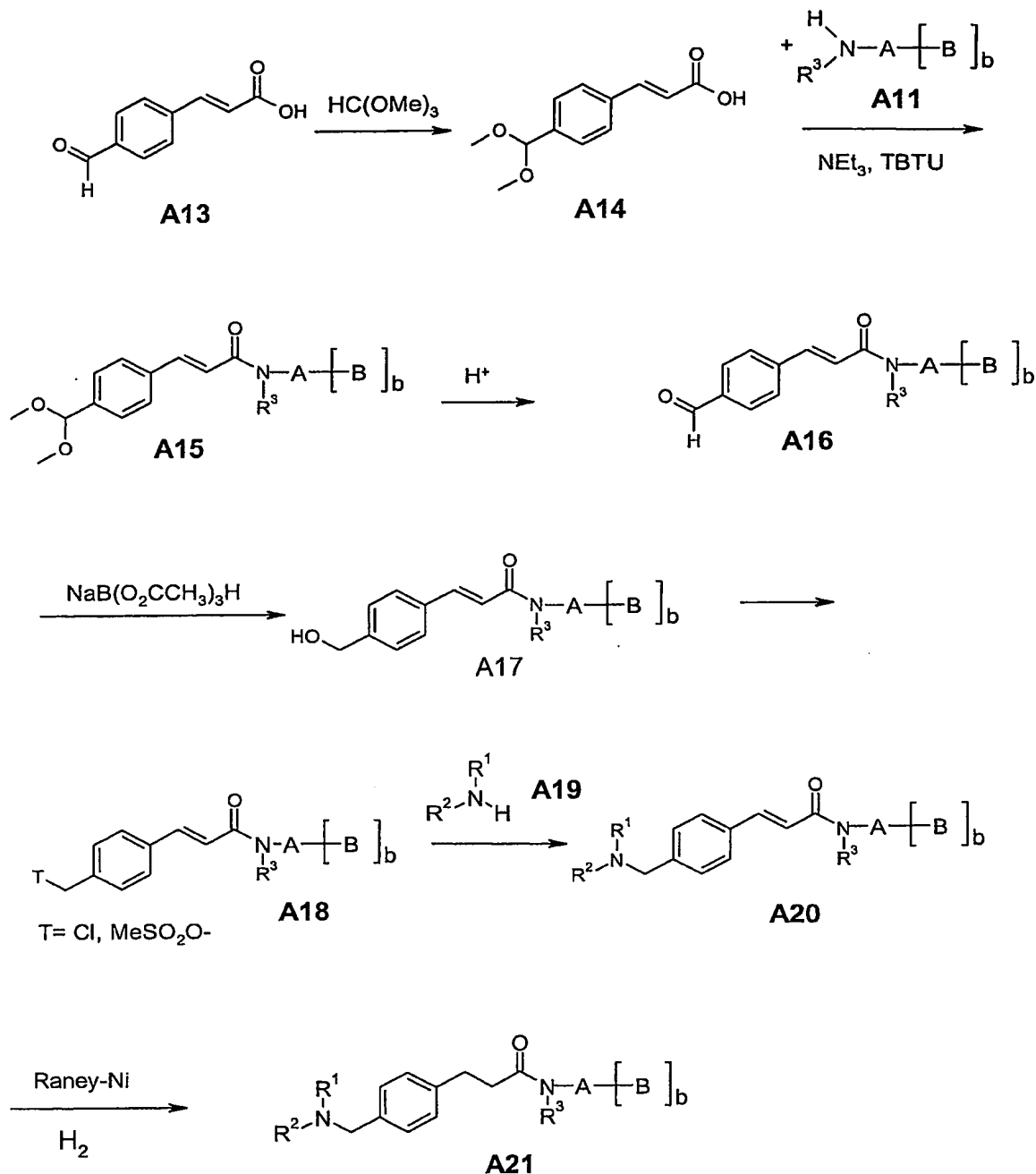
- 5 Eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia erhält man durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel A8 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A5 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise DMF, THF, Dioxan, Acetonitril oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triethylamin und von Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel CDI, TBTU oder DCC. Anstelle der Verbindung A5 kann auch das Carbonsäurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid der Verbindung A5 verwendet werden

Schema 4:

- Eine Verbindung der allgemeinen Formel **Ic** erhält man vorteilhaft durch Hydrierung einer
- 5 Verbindung der allgemeinen Formel **A12** in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Palladium oder Platin bei Temperaturen zwischen 0 °C und 150 °C. Die Umsetzung der Verbindung **A12** zur Verbindung **Ic** kann aber auch in Gegenwart anderer wasserstoffübertragender Reagenzien erfolgen. Eine Verbindung der allgemeinen Formel
- 10 **A12** erhält man durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel **A9** mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **A11** in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise DMF, THF, Dioxan, Acetonitril oder Toluol in Gegenwart einer Base wie

- beispielsweise Triethylamin und von Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel CDI, TBTU oder DCC. Anstelle der Verbindung A9 kann auch das Carbonsäurechlorid der Verbindung A9 verwendet werden. Verbindung Ic kann auch erhalten werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel A10 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A11 unter Bedingungen zur Reaktion bringt, wie vorstehend für die Umsetzung von A9 und A11 zu A12 beschrieben. Die Verbindung der allgemeinen Formel A10 kann durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel A9 analog der Umsetzung von A12 zu Ic erhalten werden.
- 5

Schema 5:



- 5 Eine Verbindung der allgemeinen Formel A21 kann wie folgt erhalten werden. Das Zimtsäurederivat A13 wird durch Reaktion mit Ameisensäureorthomethylester mit oder ohne organischem Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200 °C in das geschützte Zimtsäurederivat A14 überführt. Dieses wird im Zuge einer Amidknüpfung mit dem Amin der allgemeinen Formel A11 in Gegenwart von TBTU und Triethylamin in einem organischen Lösungsmittel wie

beispielsweise DMF oder THF bei einer Temperatur zwischen 0 °C und Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel A15 entsteht. Durch Einwirkung von Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure auf Verbindung A15 in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan, Chloroform und Wasser oder

5 Kombinationen derselben bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel A16. Reduktion von Verbindung A16 durch Einwirkung eines Hydridüberträgers wie Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumborhydrid in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise THF in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C liefert eine Verbindung der allgemeinen Formel

10 A17. Umsetzung von A17 mit Methansulfonsäurechlorid in einem organischen Solvens wie Dichlormethan in Gegenwart einer Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel A18. Zur Überführung von A17 in A18 kann auch die Reaktion von A17 mit Thionylchlorid verwendet werden. Verbindung A20 erhält man durch Umsetzung von A18 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A19 in

15 einem organischen Solvens wie DMF, Acetonitril oder THF bei Temperaturen von 0 °C und 100 °C. Eine Verbindung der allgemeinen Formel A21 erhält man durch Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel A20 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Palladium oder Platin bei Temperaturen zwischen 0 °C und 150 °C. Die

20 Umsetzung der Verbindung A20 zur Verbindung A21 kann aber auch in Gegenwart anderer wasserstoffübertragender Reagenzien erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann

25 beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren, beispielsweise aus den WO 04/024702, WO 04/039780 und WO 04/039764, kombiniert werden können.

Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer

30 unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt

35 beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch

aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

5

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

10

15

20

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

25

30

35

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die

Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

- 5 Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

10

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen

15 Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

20

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen und insbesondere bei Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

25

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Adipositas umfasst vor allem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas, hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas,

30 hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas, infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

35

Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner

Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze

(vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

5 Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycopyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

10 Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

15 Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

20 Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

25 α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

30 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

35 Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

5 Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

10 DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (Conjuchem), Exenatide (Amylin).

15 SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

20 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

25 Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

30 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen Lipstatin.

35 Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:

- Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine, Fenfluramine, oder ein 5-HT_{2C} Agonist wie BVT.933 oder APD356), ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist (Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukogon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.
- Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).
- Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.
- Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.
- Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

5 Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.

10 Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

15

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

20

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst,

25

dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind.

30

Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die

35

erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

5

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

10 Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_F-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_F-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen
15 Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃ beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 my) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr. 1.01097.9050)
20 verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A und B)

25 Symmetry 300 (Waters), 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methode C)

Methode A: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min

Methode B: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01

30 Methode C: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01

Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet,
35 die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

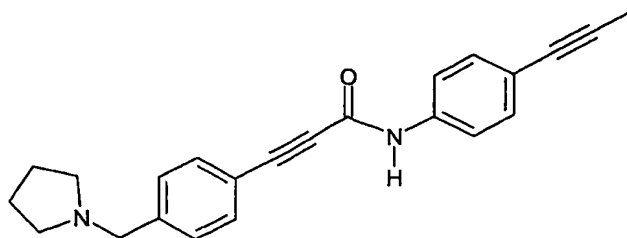
5		
	abs.	absolutiert
	Boc	tert-Butoxycarbonyl
	Cbz	Benzyloxycarbonyl
	CDI	N,N'-Carbonyldiimidazol
10	CDT	1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol)
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	Et	Ethyl
	Ether	Diethylether
	EtOAc	Essigsäureethylester
15	EtOH	Ethanol
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	ges.	gesättigt
	halbkonz.	halbkonzentriert
	HCl	Salzsäure
20	HOAc	Essigsäure
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
	Hünigbase	N-Ethyldiisopropylamin
	HV	Hochvakuum
	i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
25	KOH	Kaliumhydroxid
	konz.	konzentriert
	Me	Methyl
	MeOH	Methanol
	MTBE	Methyl-tert-butylether
30	NaCl	Natriumchlorid
	NaOH	Natriumhydroxid
	org.	organisch
	Ph	Phenyl
	RT	Raumtemperatur (ca. 20°C)
35	TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
	TEBAC	Triethylbenzylammoniumchlorid

TFA Trifluoressigsäure
THF Tetrahydrofuran
→* kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

- 5 Vorstehend und nachfolgend werden in Strukturformeln neben den H-Atomen an C-Atomen auch die H-Atome an O- und N-Atomen, wie beispielsweise in Hydroxyl- oder Aminogruppen aus Gründen der Übersichtlichkeit in der Regel nicht explizit dargestellt.

Beispiel 1.1:

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid



- 5 1.1.a. 4-Prop-1-ynyl-phenylamin
 5,47 g (25 mmol) 4-Iodanilin, 0,878 g (1,25 mmol) Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid, 0,47 g (2,5 mmol) Kupfer(I)iodid und 20 ml Piperidin werden in eine Druckkammer gegeben. Anschließend werden 6,1 bar gasförmiges Propin in die Druckkammer eingeleitet, wobei die Temperatur auf 39°C ansteigt. Daher wird mit Wasser gekühlt. Man lässt zwei Stunden
 10 bei Raumtemperatur rühren und extrahiert die Reaktionsmischung anschließend mit Essigsäureethylester und Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,1 g (64 % d. Theorie)

- 15 C_9H_9N (M= 131,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 132

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 132

1.1.b. Propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

- 20 Zu einer Lösung von 375 mg (5,35 mmol) Propinsäure in 10 ml Dichlormethan werden bei 0°C 1,2 g (5,86 mmol) DCC gegeben und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 0,7 g (5,35 mmol) 4-Prop-1-ynyl-phenylamin, gelöst in Dichlormethan, langsam zugetropft und zwei Stunden bei weiterhin 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird danach über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol= 40:1).

- 25 Ausbeute: 0,7 g (71,4 % d. Theorie)

$C_{12}H_9NO$ (M= 183,21)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 184

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 184

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Essigsäure 20:1)

- 30 1.1.c. 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin

Eine Lösung aus 5 g (16,83 mmol) 4-Iod-benzylbromid, 1,41 ml (17 mmol) Pyrrolidin und 4,8 ml (34,43 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan werden 14 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 4 g (82,7 % d. Theorie)

$C_{11}H_{14}IN$ ($M = 287,14$)

5 ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 288

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 288

1.1.d. 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

10 ml Acetonitril werden entgast und mit 0,35 ml (2 mmol) Ethyldiisopropylamin und 0,2 g (0,69 mmol) 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin versetzt. Anschließend wird nochmals entgast und es

10 werden nacheinander 13 mg Kupfer(I)iodid, 34 mg Tetrakistriphenylphosphinpladium und 137 mg (0,75 mmol) Propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit 60 mg Propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid versetzt. Nach 24 Stunden wird der Ansatz eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/

15 Methanol/ Ammoniak = 30:1:0,1 bis 20:1:0,1)

Ausbeute: 24 mg (10 % d. Theorie)

$C_{23}H_{22}N_2O$ ($M = 342,44$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 343

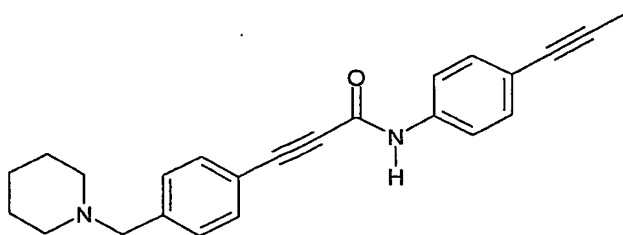
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 343

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

20

Beispiel 1.2:

3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid



25

1.2.a. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

40 ml THF werden entgast, mit 2,62 g (8,03 mmol) Cäsiumcarbonat und 4-Iodbenzylalkohol versetzt und nochmals entgast. Zu dieser Reaktionsmischung werden nacheinander 138 mg (0,12 mmol) Tetrakistriphenylphosphinpladium, 53 mg (0,28 mmol) Kupfer(I)iodid und 0,7 g (3,2 mmol) Propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid gegeben. Es wird 24 Stunden bei

30

Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung im Anschluss eingengt. Die Reinigung

des Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol= 60:1).

Ausbeute: 0,5 g (57,8 % d. Theorie)

$C_{19}H_{15}NO_2$ (M= 289,33)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 290 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 290

R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 50:1)

1.2.b. Methansulfonsäure-4-[(4-prop-1-ynyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-benzylester

10 Zu einer Lösung von 0,5 g (1,72 mmol) 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propynoic acid (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid und 0,49 ml (3,6 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0,14 ml (1,8 mmol) Methansulfonsäurechlorid langsam zugetropft und die Reaktionsmischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dreimal mit Wasser extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether gerührt.

15 Ausbeute: 0,48 g (75,6 % d. Theorie)

$C_{20}H_{17}NO_4S$ (M= 367,42)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 368

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 368

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 20:1)

20 1.2.c. 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

Eine Reaktionsmischung aus 0,5 mg (0,13 mmol) Methansulfonsäure-4-[(4-prop-1-ynyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-benzylester, 0,028 ml (0,28 mmol) Piperidin in 5 ml THF wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol= 25:1 bis 15:1).

25 Ausbeute: 13 mg (26,8 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 180-181°C

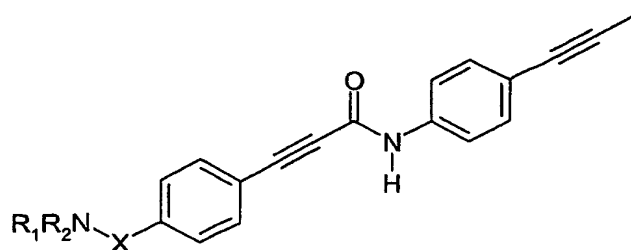
$C_{24}H_{24}N_2O$ (M= 356,47)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 357

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 357

30 R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 20:1)

Analog Beispiel 1.2.c werden folgende Verbindungen hergestellt:



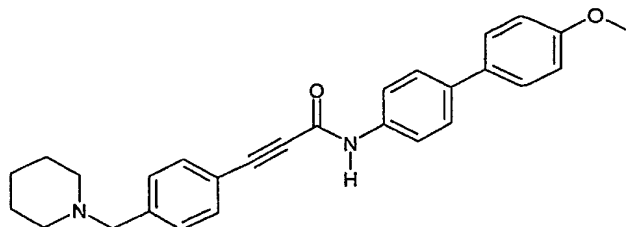
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.3		1.2.b	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O	371 [M+H] ⁺	158-159	0,21 (A)
1.4		1.2.b	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	387 [M+H] ⁺	176-177	0,3 (A)
1.5		1.2.b	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O	449 [M+H] ⁺	141	0,18 (A)
1.6		1.2.b	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	449 [M+H] ⁺	161,5	0,3 (A)
1.7		1.2.b	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂	415 [M+H] ⁺	120	0,1 (A)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/ 20:1)

5

Beispiel 1.8:

3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid



10 1.8.a. Propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus Propinsäure und 4'-Methoxy-biphenyl-4-ylamin.

Ausbeute: 1,3 g (17,2 % d. Theorie)

$C_{16}H_{13}NO_2$ (M= 251,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 252

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 252

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 20:1)

5

1.8.b. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.2.a aus Iodbenzylalkohol und Propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 0,21 g (22,9 % d. Theorie)

10 $C_{23}H_{19}NO_3$ (M= 357,41)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 358

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 358

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 20:1)

15 1.8.c. Methansulfonsäure-4-[(4'-methoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethynyl]-benzylester

Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid und Methansulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,18 g (70,3 % d. Theorie)

$C_{24}H_{21}NO_5S$ (M= 435,50)

20 R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 20:1)

1.8.d. 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure- (4'methoxy -phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.2.c aus Methansulfonsäure-4-[(4'-methoxy-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethynyl]-benzylester und Piperidin.

25 Ausbeute: 5 mg (18,8 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 170°C

$C_{28}H_{28}N_2O_2$ (M= 424,54)

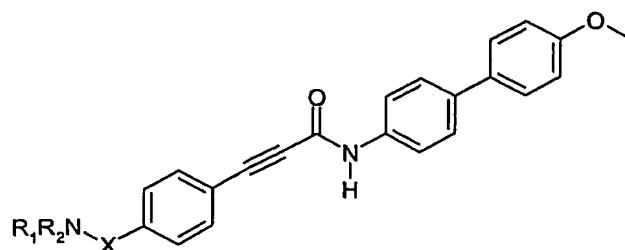
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 20:1)

30

Analog Beispiel 1.8.d werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.9		1.8.c	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₂	439 [M+H] ⁺	168-169	0,2 (A)
1.10		1.8.c	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₃	455 [M+H] ⁺	190,5	0,22 (A)
1.11		1.8.c	C ₃₃ H ₃₂ N ₄ O ₂	517 [M+H] ⁺	196-197	0,15 (A)
1.12		1.8.c	C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₃	517 [M+H] ⁺	167,5	0,2 (A)
1.13		1.8.c	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₃	455 [M+H] ⁺	156	0,35 (B)
1.14		1.8.c	C ₃₁ H ₃₄ N ₂ O ₃	483 [M+H] ⁺	192-193	0,45 (B)
1.15		1.8.c	C ₃₂ H ₃₅ N ₃ O ₂	494 [M+H] ⁺	181-182	0,05 (B)
1.16		1.8.c	C ₃₃ H ₃₁ N ₃ O ₃	518 [M+H] ⁺	196-197	

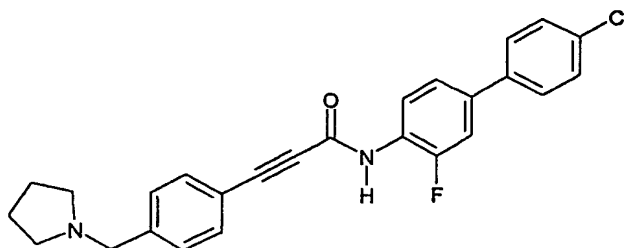
R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1)

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 5:1)

5

Beispiel 1.17:

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid



1.17.a. 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-ylamin

Zu einer Reaktionsmischung von 2,28 g (12 mmol) 4-Brom-2-Fluoranilin und 0,6 g (0,51 mmol) Tetrakistriphenylphosphinpalladium in 90 ml Dioxan werden nacheinander 1,95 g (12,47 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure, gelöst in 10 ml Methanol und 3,9 g (36,79 mmol) Natriumcarbonat, gelöst in 10 ml Wasser, zugefügt und 14 Stunden bei 80°C gerührt. Im Anschluss wird Essigsäureethylester zugesetzt und die Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und mit Essigsäureethylester und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 2 g (75,2 % d. Theorie)

C₁₂H₉FN (M= 221,66)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 222

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

1.17.b. Propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-ylamin und Propinsäure.

Ausbeute: 0,16 g (43,7 % d. Theorie)

C₁₅H₉ClFNO (M= 273,69)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 274/276

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 274/276

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

1.17.c. 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin und Propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 20 mg (13 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 136°C

C₂₆H₂₂ClFN₂O (M= 432,92)

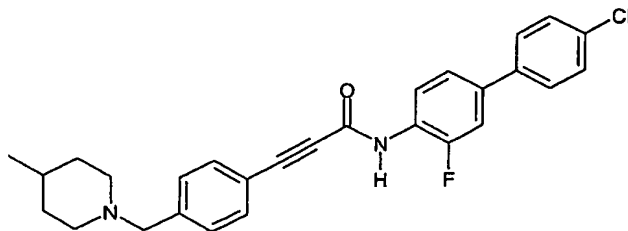
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435/437

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435/437

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.18:

3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid



5

1.18.a. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.2.a aus Propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid und 4-Iodbenzylalkohol.

Ausbeute: 0,4 g (41 % d. Theorie)

10 $C_{22}H_{15}ClFNO_2$ (M= 379,82)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382gef.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak=20:1:0,1)

1.18.b. Methansulfonsäure-4-[(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethinyl]-benzylester

15 Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid und Methansulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,23 g (50 % d. Theorie)

 $C_{23}H_{17}ClFN_2O_2S$ (M= 457,91)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456/45820 R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 20:1:0,1)

1.18.c. 3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

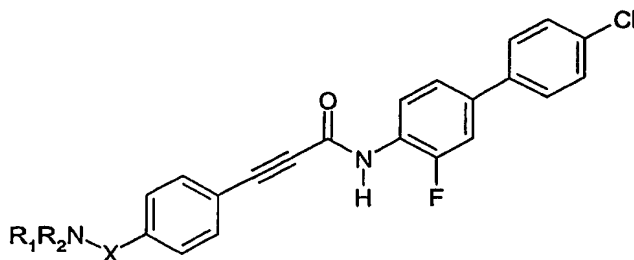
25 Hergestellt analog Beispiel 1.2.c aus Methansulfonsäure-4-[(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethinyl]-benzylester und 4-Methylpiperidin.

Ausbeute: 13 mg (21 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 149-150°C

 $C_{28}H_{26}ClFN_2O$ (M= 460,98)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/46330 R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 20:1:0,1)

Analog Beispiel 1.2.c wurden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
1.19		1.18.b	C ₂₈ H ₂₅ ClFN ₃ O ₂	488/490 [M+H] ⁺	222- 223	0,1 (A)
1.20		1.18.b	C ₂₇ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	146- 148	0,25 (A)
1.21		1.18.b	C ₂₇ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	164- 165	0,3 (B)
1.22		1.18.b	C ₂₆ H ₂₂ ClFN ₂ O ₂	449/451 [M+H] ⁺		0,3 (A)

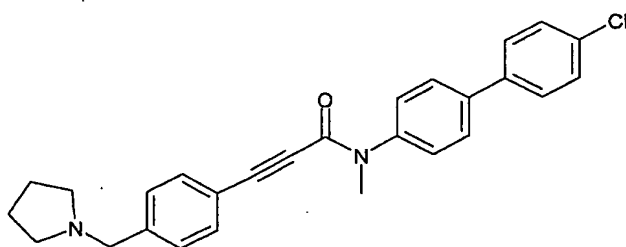
R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

5

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

Beispiel 1.23:

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid



10 1.23.a. Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4'-Chlor-biphenyl-4-ylamin und Propinsäure.

Ausbeute: 0,4 g (29,2 % d. Theorie)

C₁₅H₁₀ClNO (M= 255,70)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

15 R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol 20:1)

1.23.b. Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid

Zu einer Lösung von 0,4 g (1,56 mmol) Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid in 10 ml THF werden bei 0°C 75 mg (1,72 mmol) Natriumhydrid (55%ig) zugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0,098 ml (1,56 mmol) Methyljodid zugetropft und 14 Stunden gerührt, wobei man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 3:1).

Ausbeute: 0,15 g (35,6 % d. Theorie)

C₁₆H₁₂ClNO (M= 269,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

R_F-Wert: 0.61 (Kieselgel, Cyclohexan/ Essigsäureethylester 1:1)

1.23.c. 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid.

Ausbeute: 38 mg (25,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 161-164°C

C₂₇H₂₅ClN₂O (M= 428,96)

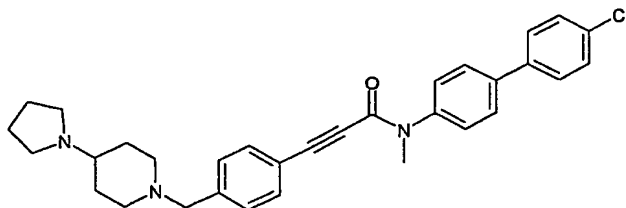
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.24:

3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid-ditrifluoroacetat



1.24.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-pyrrolidin-1-yl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin.

Ausbeute: 0,57 g (51% d. Theorie)

$C_{16}H_{23}IN_2$ (M= 370,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 371

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 371

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol 20:1)

5

1.24.b. 3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid-ditrifluoroacetat

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-pyrrolidin-1-yl-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid.

10 Ausbeute: 5 mg (4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 161-164°C

$C_{32}H_{34}ClN_3O \times 2 CF_3CO_2H$ (M= 740,14)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514

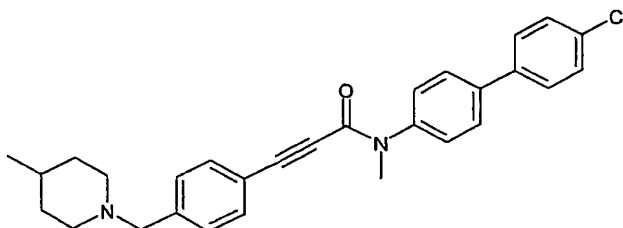
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

15

Beispiel 1.25:

3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid



20 1.25.a. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.2.a aus 4-Iod-benzylalkohol und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid.

Ausbeute: 0,52 g (90 % d. Theorie)

$C_{23}H_{18}ClNO_2$ (M= 375,85)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

1.25.b. Methansulfonsäure-4-[[[(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-carbamoyl]-ethynyl]-benzylester

Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid.

30

Ausbeute: 0,54 g (100 % d. Theorie)

$C_{24}H_{20}ClNO_4S$ (M= 453,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456

1.25.c. 3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.2.c aus Methansulfonsäure-4-[[4-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-carbamoyl]-ethynyl]-benzylester und 4-Methylpiperidin.

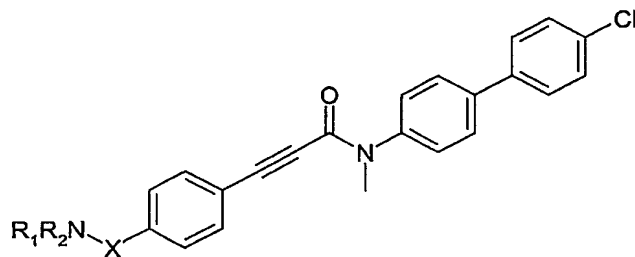
Ausbeute: 8 mg (16 % d. Theorie)

C₂₉H₂₉ClN₂O (M= 457,02)

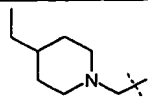
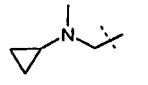
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

Analog Beispiel 1.2.c werden folgende Verbindungen hergestellt:



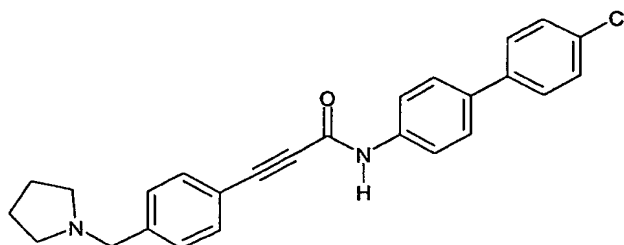
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
1.26		1.25.c	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	163,5	
1.27		1.25.c	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O	443/445 [M+H] ⁺	131,5	
1.28		1.25.c	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	147- 148	
1.29		1.25.c	C ₃₀ H ₃₃ ClN ₂ O ₃	505/507 [M+H] ⁺	134	
1.30		1.25.c	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₂ O	497/499 [M+H] ⁺	190	

1.31		1.25.c	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	166	
1.32		1.25.c	$C_{27}H_{25}ClN_2O$	429/431 [M+H] ⁺	148- 149	

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

5 Beispiel 1.33:

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.33.a. 1-(4-Trimethylsilanylethynyl-benzyl)-pyrrolidin

Eine Reaktionsmischung von 1 g (3,48 mmol) 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin, 5 ml Piperidin, 105 mg (0,091 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 10 mg (0,053 mmol) Kupfer(I)iodid wird auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,59 ml (4,18 mmol) Trimethylsilylacetylen zugetropft und anschließend das Kühlbad entfernt. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, nachfolgend mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/ Essigsäureethylester= 1:1).

Ausbeute: 0,75 g (83,6 % d. Theorie)

$C_{16}H_{23}NSi$ (M= 257,45)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 258

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 258

1.33.b. 1-(4-Ethynyl-benzyl)-pyrrolidin

Eine Lösung von 0,75 g (2,91 mmol) 1-(4-Trimethylsilanylethynyl-benzyl)-pyrrolidin in 10 ml Dichlormethan und 10 ml Methanol wird mit 2,4 ml einer 1M Natronlauge versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Aktivkohle gerührt, filtriert und anschließend über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,4 g (74,1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}N$ (M= 185,27)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186

5

1.33.c. (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure

Zu einer Lösung von 2,3 g (12,41 mmol) 1-(4-Ethynyl-benzyl)-pyrrolidin in 50 ml THF werden bei -78°C 5,98 ml (14,85 mmol) einer 1,6 M Butyllithiumlösung in n-Hexan zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird Trockeneis in die

10 Reaktionsmischung gegeben. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt für 14 Stunden. Die Reaktionsmischung wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wird abgetrennt und das Solvens entfernt.

15 Ausbeute: 0,3 g (10,5 % d. Theorie)

$C_{14}H_{15}NO_2$ (M= 229,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 230

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 230

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 9:1:0,1)

20 1.33.d. 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Eine Lösung von 0,3 g (1,30 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure, 0,27 g (1,32 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-ylamin, 0,42 g (1,32 mmol) TBTU und 0,18 ml (1,32 mmol)

Triethylamin in 30 ml DMF wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Dichlormethan

25 extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol= 10:1).

Ausbeute: 0,095 g (17,5 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: ab 180°C

$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M= 414,93)

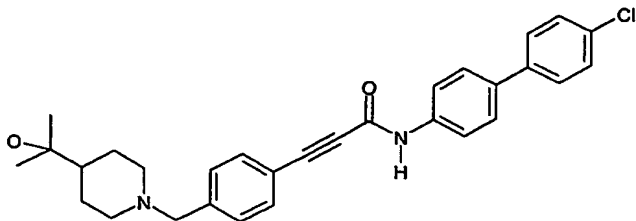
30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 5:1)

Beispiel 1.34:

35 3-{4-[4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.34.a. 2-[1-(4-Iod-benzyl)-piperidin-4-yl]-propan-2-ol

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 2-Piperidin-4-yl-propan-2-ol.

Ausbeute: 1,01 g (67% d. Theorie)

5 $C_{15}H_{22}INO$ (M= 359,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 360

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 360

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol 20:1)

1.34.b. 3-{4-[4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

10

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 2-[1-(4-Iod-benzyl)-piperidin-4-yl]-propan-2-ol und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 45 mg (30 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 194-195°C

15 $C_{30}H_{31}ClN_2O_2$ (M= 487,04)

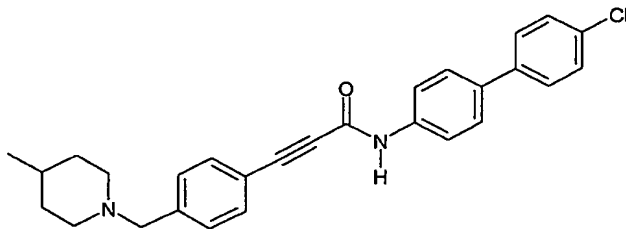
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

20 **Beispiel 1.35:**

3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.35.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Methyl-piperidin.

25 Ausbeute: 0,95 g (71,6% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}IN$ (M= 315,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 316

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 316

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol 20:1)

1.35.b. 3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

5 Ausbeute: 50 mg (27 % d. Theorie)

$C_{28}H_{27}ClN_2O$ (M= 442,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445

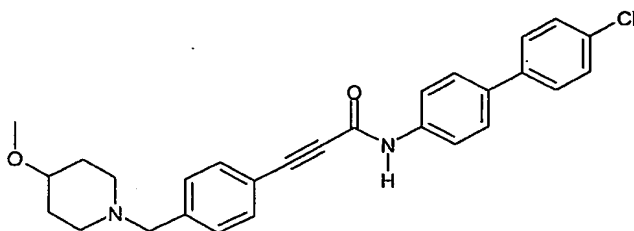
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 10:1)

10

Beispiel 1.36:

3-[4-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.36.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-methoxy-piperidin

15 Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Methoxy-piperidin.

Ausbeute: 0,93 g (66,7% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}INO$ (M= 331,19)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol 20:1)

20

1.36.b. 3-[4-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-methoxy-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

25 Ausbeute: 25 mg (13 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 145-146 °C

$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 458,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

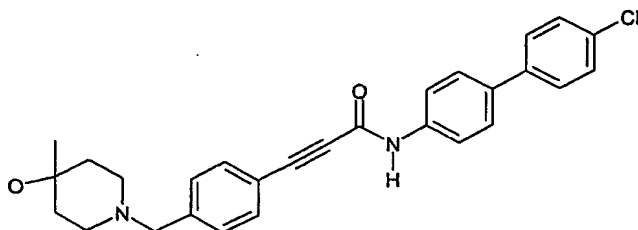
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 10:1)

30

Beispiel 1.37:

3-[4-(4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



5 1.37.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Methyl-piperidin-4-ol.

Ausbeute: 0,22 g (30% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}INO$ (M= 331,19)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

10 R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol 20:1)

1.37.b. 3-[4-(4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin-4-ol und

15 Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 25 mg (13 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 192-193 °C

$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 458,99)

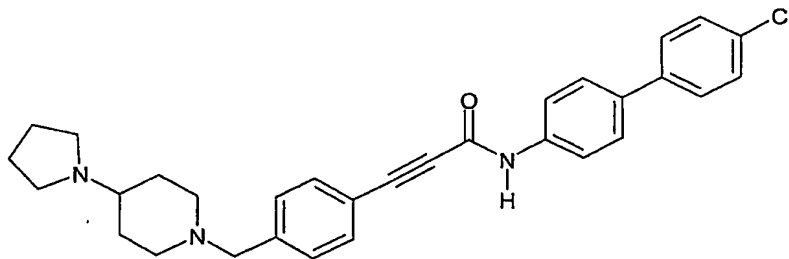
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

20 R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 10:1)

Beispiel 1.38:

3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



25

1.38.a. 3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-pyrrolidin-1-yl-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 15 mg (7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 191-192 °C

5 $C_{31}H_{32}ClN_3O$ (M= 498,07)

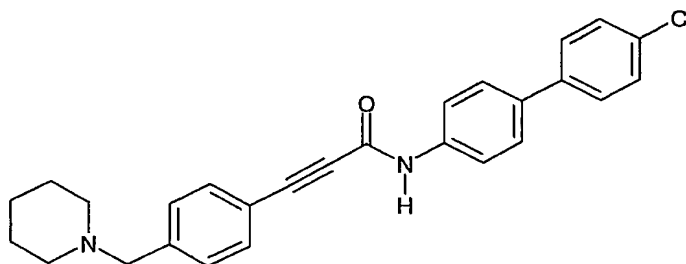
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

10 **Beispiel 1.39:**

3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.39.a. 1-(4-Iod-benzyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und Piperidin.

15 Ausbeute: 0,85 g (67% d. Theorie)

$C_{12}H_{16}IN$ (M= 301,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 322

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 302

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol 20:1)

20 1.39.b. 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 6 mg (4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 179,5 °C

25 $C_{27}H_{25}ClN_2O$ (M= 428,96)

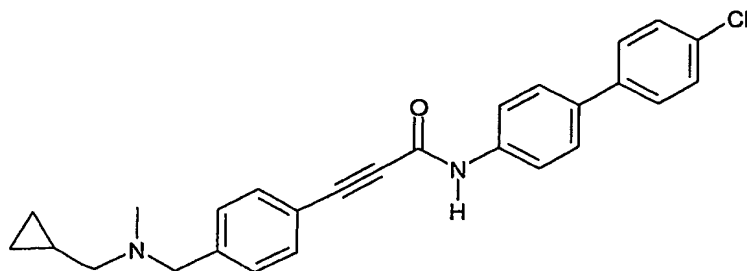
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.40:

30 3-{4-[Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.40.a. Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Zu einer Lösung von 4,9 g (70 mmol) Propinsäure in 120 ml Dichlormethan werden bei -10°C
 5 36 ml einer 1 molaren DCC-Lösung in Dichlormethan zugetropft und 30 min nachgerührt.

Anschließend werden 7 g (34,37 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-ylamin, gelöst in Dichlormethan,
 langsam zugetropft und 2 h bei -8°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird danach über Celite
 filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Die Reinigung erfolgt durch
 Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester=6:1 bis 2:1)

10 Ausbeute: 7,6 g (95 % d. Theorie)

$C_{15}H_{10}ClNO$ (M=255,70)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/8 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/8 (Cl)

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.40.b 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

10 g (30,69 mmol) Cäsiumcarbonat und 2,4 g (10,26 mmol) 4-Iodbenzylalkohol werden in 120
 ml THF vorgelegt und im Eis/Methanol-Bad auf -15°C abgekühlt, mit Argon gespült und
 entgast. Zu dieser Reaktionsmischung werden nacheinander 660 mg (0,57 mmol)
 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 240mg (1,26 mmol) Kupfer(I)iodid gegeben und
 20 nochmals entgast. 3,2 g (12,52 mmol) Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid wurden zum
 Schluß zugesetzt. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die
 Reaktionsmischung im Anschluss eingengt. Der Rückstand wird zwischen Wasser und
 Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet,
 eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens:
 25 Dichlormethan/Methanol= 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 2 g (54 % d. Theorie)

$C_{22}H_{16}ClNO_2$ (M= 361,82)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 362/4 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 362/4 (Cl)

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

1.40.c. 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Zu einer Lösung von 2 g (3,87 mmol) 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propionsäure-4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid und 1,56 ml (11,2 mmol) Triethylamin in 100 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0,45 ml (5,81 mmol) Methansulfonsäurechlorid langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dreimal mit Wasser

5 extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether gerührt und abgesaugt.

Ausbeute: 0,8 g (54 % d. Theorie)

$C_{22}H_{15}Cl_2NO$ (M= 380,27)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 380/2/4 (Cl₂) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 380/2/4 (Cl₂)

10 R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 50:1)

1.40.d. 3-{4-[Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Eine Reaktionsmischung aus 70 mg (0,18 mmol) 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propionsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid, 19 mg (0,19 mmol) Cyclopropylmethyl-methylamin und 51 mg (0,37 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml Aceton werden 24 Stunden unter Rückfluß geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens:

20 Dichlormethan/Methanol= 100:0 bis 50:50) gereinigt.

Ausbeute: 30 mg (38 % d. Theorie)

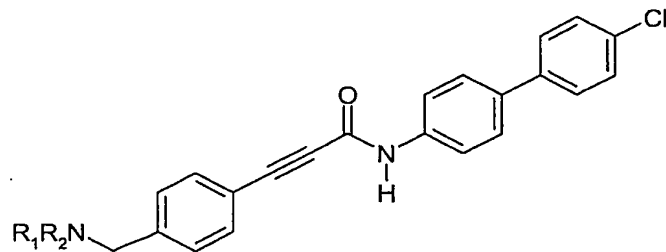
Schmelzpunkt: 181°C

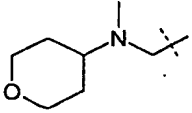
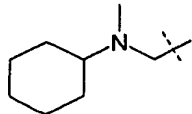
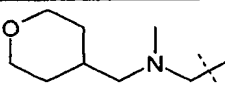
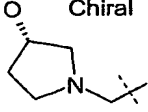

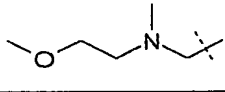
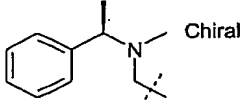
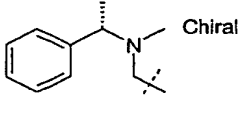
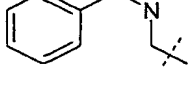
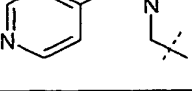
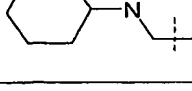
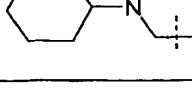
$C_{27}H_{25}ClN_2O$ (M= 428,95)

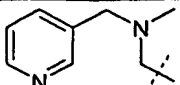
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/31(Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/31(Cl)

25 R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

Analog Beispiel 1.40.d werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
1.41		1.40.c	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	459/61 (Cl) [M+H] ⁺	196	0,35 (A)
1.42		1.40.c	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O	457/9 (Cl) [M+H] ⁺	215	0,4 (A)
1.43		1.40.c	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/5 (Cl) [M+H] ⁺	181- 182	0,5 (A)
1.44		1.40.c	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	431/3 (Cl) [M+H] ⁺	175	0,15 (A)
1.45		1.40.c	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	431/3 (Cl) [M+H] ⁺	135- 136	0,15 (A)
1.46		1.40.c	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/5 (Cl) [M+H] ⁺	149	0,3 (A)
1.47		1.40.c	C ₃₁ H ₂₇ ClN ₂ O	479/81 (Cl) [M+H] ⁺	162- 164	0,3 (B)
1.48		1.40.c	C ₃₁ H ₂₇ ClN ₂ O	479/81 (Cl) [M+H] ⁺	165- 166	0,3 (B)
1.49		1.40.c	C ₂₉ H ₂₃ ClN ₂ O	451/3 (Cl) [M+H] ⁺	150- 154	0,2 (B)
1.50		1.40.c	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₃ O	466/68 (Cl)	186	0,1 (B)
1.51		1.40.c	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O	443/5 (Cl)	223,5- 224	0,2 (B)
1.52		1.40.c	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/3 (Cl)	156- 157	0,2 (B)

1.53		1.40.c	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₃ O	466/68 (Cl)	175-176	
------	---	--------	--	-------------	---------	--

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

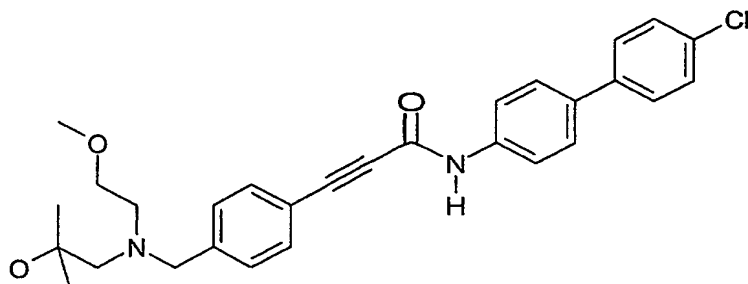
B= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 50:1:0,1)

5

Beispiel 1.54:

3-(4-[[[(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-(2-methoxy-ethyl)amino]-methyl]-phenyl]-propionsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl) amid Trifluoracetat

10



Eine Reaktionsmischung aus 70 mg (0,18 mmol) 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propionsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid, 19 mg (0,19 mmol) 1-(2-Methoxy-ethylamino)-2-methyl-propan-2-ol und 51 mg (0,37 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml Aceton werden 24 Stunden unter Rückfluß geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird eingengt. Der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie zunächst an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol= 100:0 bis 50:50) und dann an RP-18 (Eluens: Wasser + 0,1% Trifluoressigsäure / Acetonitril + 0,1% Trifluoressigsäure=100:0 bis 50:50) gereinigt.

Ausbeute: 11 mg (11 % d. Theorie)

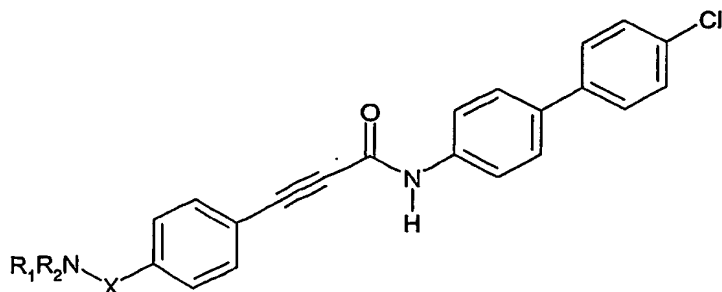
C₂₉H₃₁ClN₂O₃·C₂HF₃O₂ (M= 605,04)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 491/93 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 491/93 (Cl)

Analog Beispiel 1.54 werden folgende Verbindungen hergestellt:

100



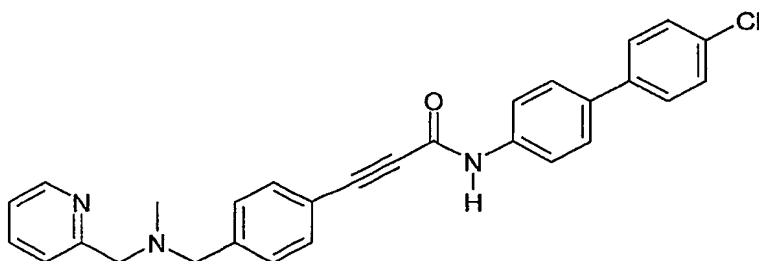
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]
1.55		1.40.c	C ₂₈ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₂	513/15 (Cl)	70-78
1.56		1.40.c	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/63 (Cl)	
1.57		1.40.c	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₂ O	401/3 (Cl)	224- 225

5

Beispiel 1.58:

3-{4-[(Methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-methyl-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid

10



Eine Reaktionsmischung aus 55 mg (0,15 mmol) 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid, 18,3 mg (0,159 mmol) Methyl-pyridin-2-ylmethyl-amin und 51 mg (0,37 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml Aceton werden 24 Stunden unter Rückfluß geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diisopropylether verrieben und das Produkt abgesaugt und an der Luft getrocknet.

15

Ausbeute: 20 mg (30 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 217-218 °C

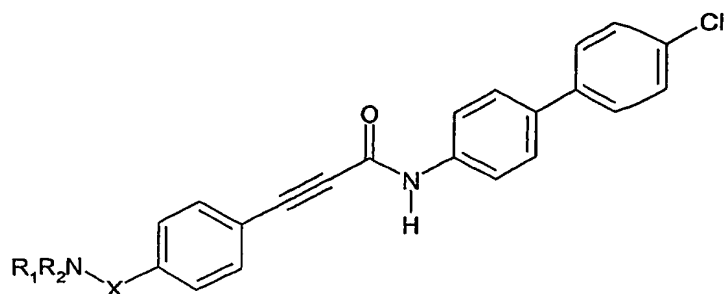
$C_{29}H_{24}ClN_3O$ (M= 465,97)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 466/468 (Cl)

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 466/468 (Cl)

Analog Beispiel 1.58 wird folgende Verbindung hergestellt:

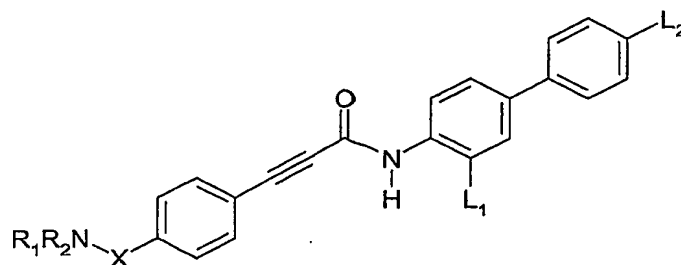
5



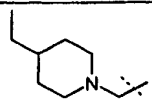
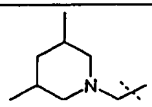
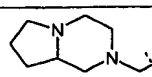
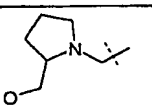
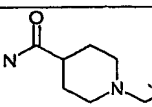
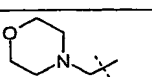
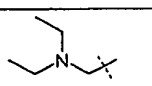
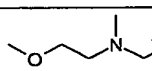
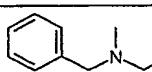
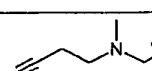
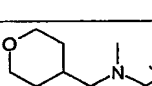
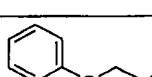
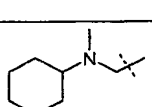
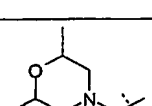
Beispiel	R_1R_2N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]
1.59		1.40.c	$C_{27}H_{25}ClN_2O$	429/31/33 (Cl)	195- 196

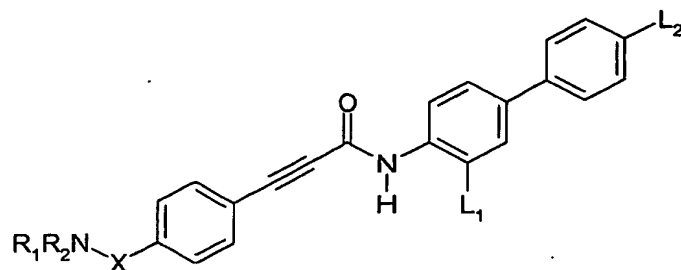
10

Analog Beispiel 1.2.c werden folgende Verbindungen hergestellt:

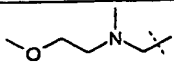
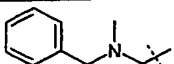

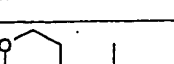

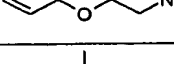
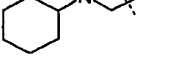


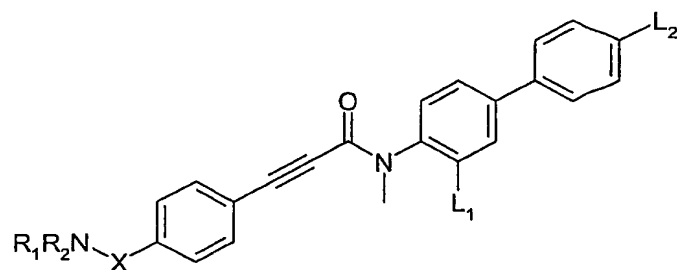
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
1.60		H	Cl
1.61		H	Cl

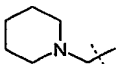
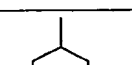
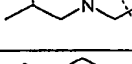
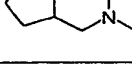
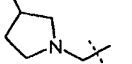
1.62		H	Cl
1.63		H	Cl
1.64		H	Cl
1.65		H	Cl
1.66		H	Cl
1.67		H	Cl
1.68		H	Cl
1.69		H	Cl
1.70		H	Cl
1.71		H	Cl
1.72		H	Cl
1.73		H	Cl
1.74		H	Cl
1.75		H	Cl

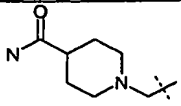
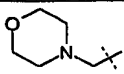
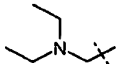
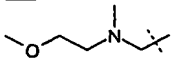
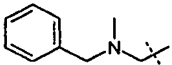
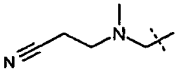
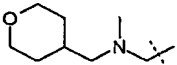
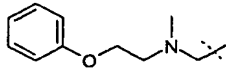
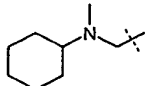
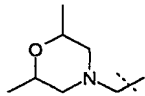


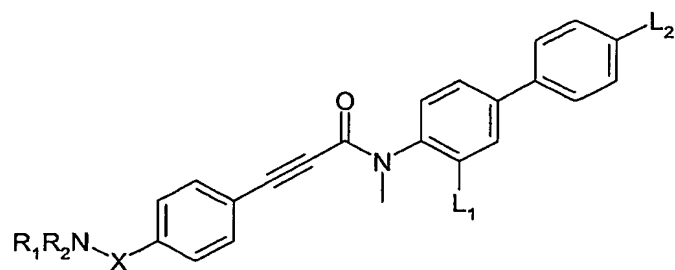
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.76		F	Cl
1.77		F	Cl
1.78		F	Cl
1.79		F	Cl
1.80		F	Cl
1.81		F	Cl
1.82		F	Cl
1.83		F	Cl
1.84		F	Cl
1.85		F	Cl
1.86		F	Cl
1.87		F	Cl

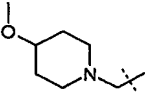
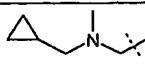
1.88		F	Cl
1.89		F	Cl
1.90		F	Cl
1.91		F	Cl
1.92		F	Cl
1.93		F	Cl
1.94		F	Cl

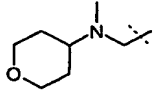
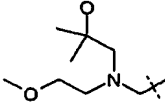
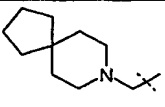
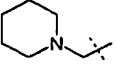
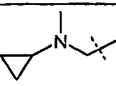
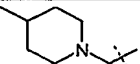
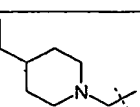
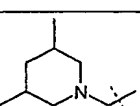
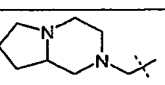
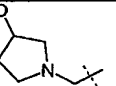
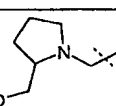
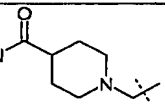
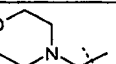
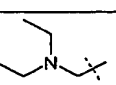
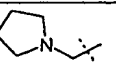


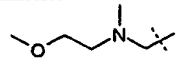
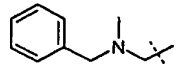
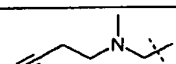
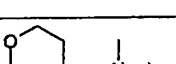

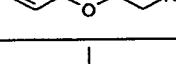
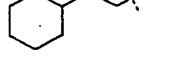
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
1.95		H	Cl
1.96		H	Cl
1.97		H	Cl
1.98		H	Cl
1.99		H	Cl

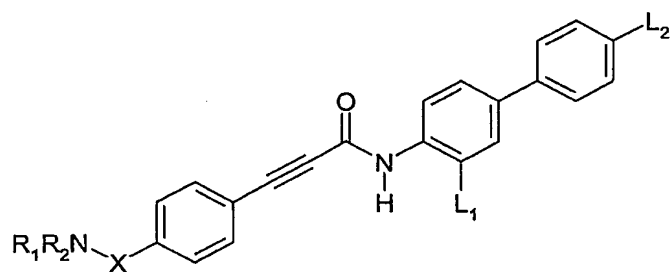
1.100		H	Cl
1.101		H	Cl
1.102		H	Cl
1.103		H	Cl
1.104		H	Cl
1.105		H	Cl
1.106		H	Cl
1.107		H	Cl
1.108		H	Cl
1.109		H	Cl

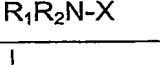
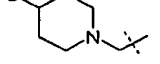
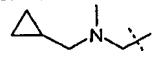
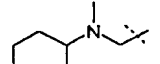
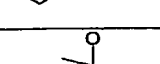


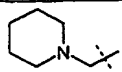
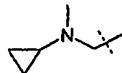
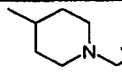
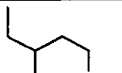
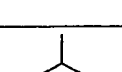
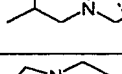
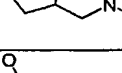
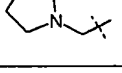
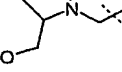
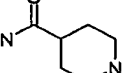
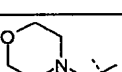
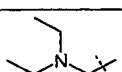
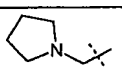
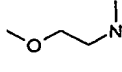
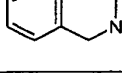
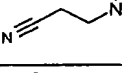
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
1.110		F	Cl
1.111		F	Cl

1.112		F	Cl
1.113		F	Cl
1.114		F	Cl
1.115		F	Cl
1.116		F	Cl
1.117		F	Cl
1.118		F	Cl
1.119		F	Cl
1.120		F	Cl
1.121		F	Cl
1.122		F	Cl
1.123		F	Cl
1.124		F	Cl
1.125		F	Cl
1.126		F	Cl

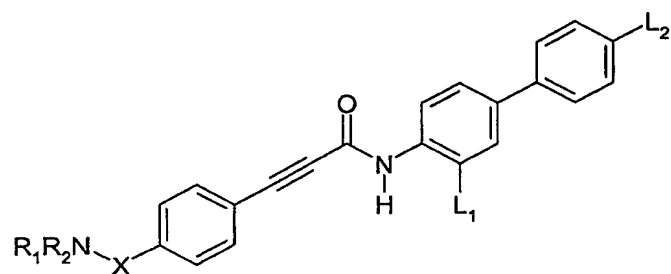
1.127		F	Cl
1.128		F	Cl
1.129		F	Cl
1.130		F	Cl
1.131		F	Cl
1.132		F	Cl
1.133		F	Cl



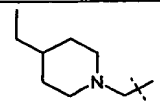
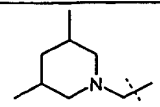
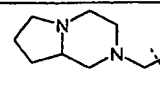
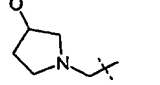
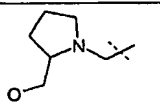
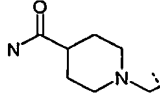
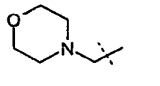
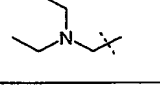
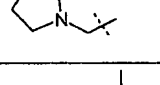
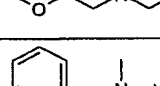
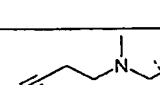
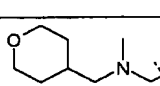
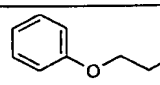
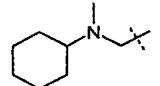
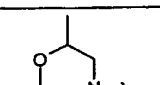
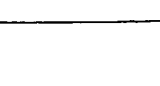
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.134		H	CF ₃
1.135		H	CF ₃
1.136		H	CF ₃
1.137		H	CF ₃
1.138		H	CF ₃

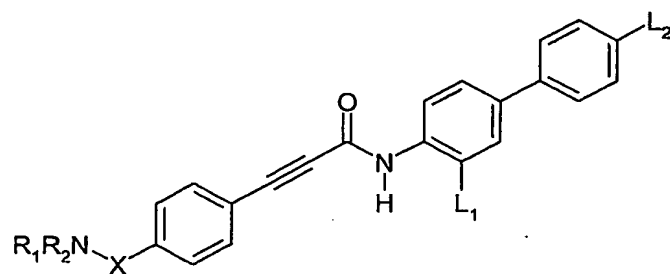
1.139		H	CF ₃
1.140		H	CF ₃
1.141		H	CF ₃
1.142		H	CF ₃
1.143		H	CF ₃
1.144		H	CF ₃
1.145		H	CF ₃
1.146		H	CF ₃
1.147		H	CF ₃
1.148		H	CF ₃
1.149		H	CF ₃
1.150		H	CF ₃
1.151		H	CF ₃
1.152		H	CF ₃
1.153		H	CF ₃
1.154		H	CF ₃

1.155		H	CF ₃
1.156		H	CF ₃
1.157		H	CF ₃

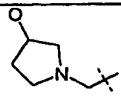
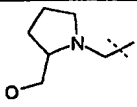
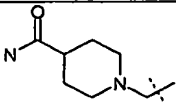
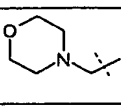
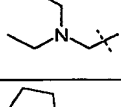
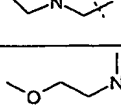
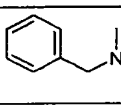
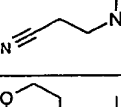
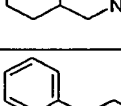
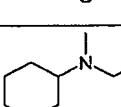
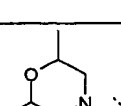




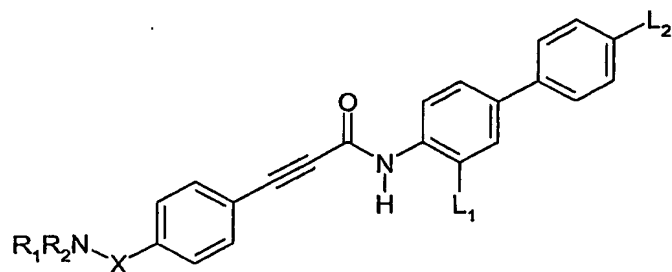
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.158		H	Me
1.159		H	Me
1.160		H	Me
1.161		H	Me
1.162		H	Me
1.163		H	Me
1.164		H	Me
1.165		H	Me

1.166		H	Me
1.167		H	Me
1.168		H	Me
1.169		H	Me
1.170		H	Me
1.171		H	Me
1.172		H	Me
1.173		H	Me
1.174		H	Me
1.175		H	Me
1.176		H	Me
1.177		H	Me
1.178		H	Me
1.179		H	Me
1.180		H	Me
1.181		H	Me

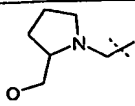
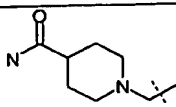
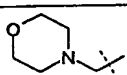
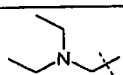
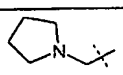
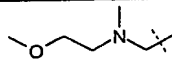
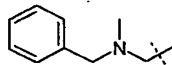
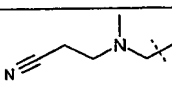
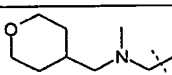
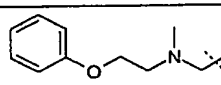
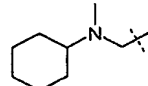
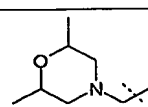


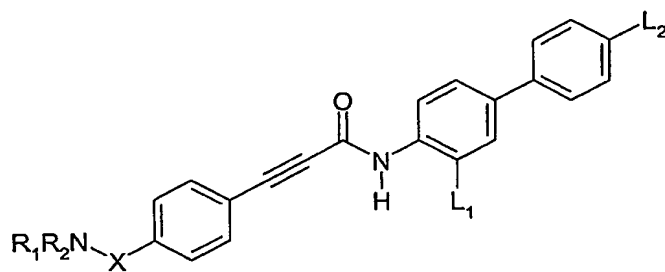
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.182		H	F
1.183		H	F
1.184		H	F
1.185		H	F
1.186		H	F
1.187		H	F
1.188		H	F
1.189		H	F
1.190		H	F
1.191		H	F
1.192		H	F

1.193		H	F
1.194		H	F
1.195		H	F
1.196		H	F
1.197		H	F
1.198		H	F
1.199		H	F
1.200		H	F
1.201		H	F
1.202		H	F
1.203		H	F
1.204		H	F
1.205		H	F

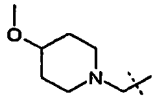
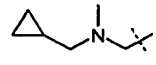
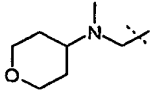
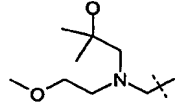
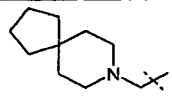
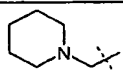
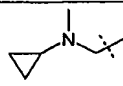
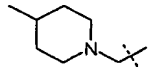
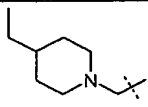
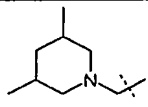
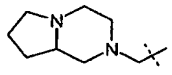
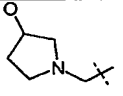
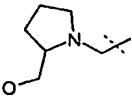
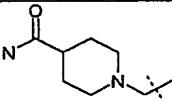
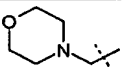


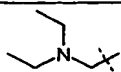
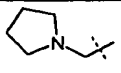
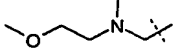
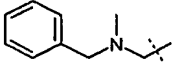
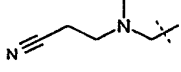
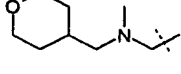
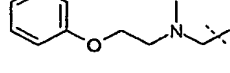
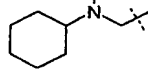
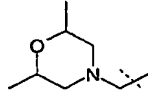
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.206		F	CF ₃
1.207		F	CF ₃
1.208		F	CF ₃
1.209		F	CF ₃
1.210		F	CF ₃
1.211		F	CF ₃
1.212		F	CF ₃
1.213		F	CF ₃
1.214		F	CF ₃
1.215		F	CF ₃
1.216		F	CF ₃
1.217		F	CF ₃

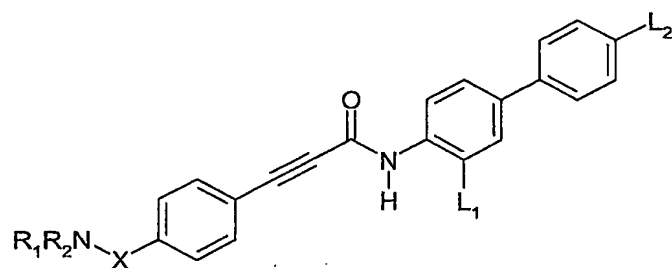
1.218		F	CF ₃
1.219		F	CF ₃
1.220		F	CF ₃
1.221		F	CF ₃
1.222		F	CF ₃
1.223		F	CF ₃
1.224		F	CF ₃
1.225		F	CF ₃
1.226		F	CF ₃
1.227		F	CF ₃
1.228		F	CF ₃
1.229		F	CF ₃

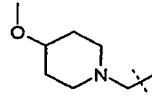
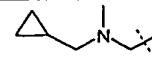
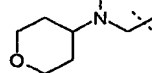


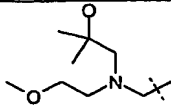
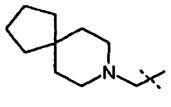
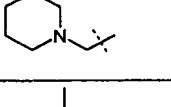
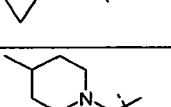
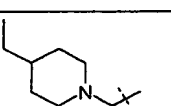
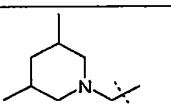
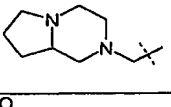
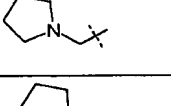
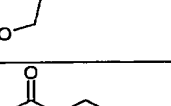
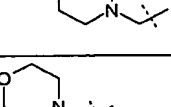
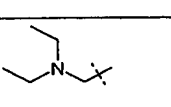
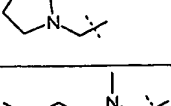



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
----------	-----------------------------------	----------------	----------------

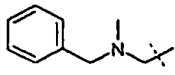
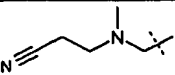
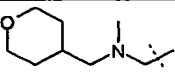
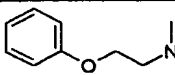
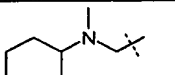
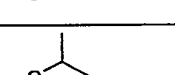
1.230		F	Me
1.231		F	Me
1.232		F	Me
1.233		F	Me
1.234		F	Me
1.235		F	Me
1.236		F	Me
1.237		F	Me
1.238		F	Me
1.239		F	Me
1.240		F	Me
1.241		F	Me
1.242		F	Me
1.243		F	Me
1.244		F	Me

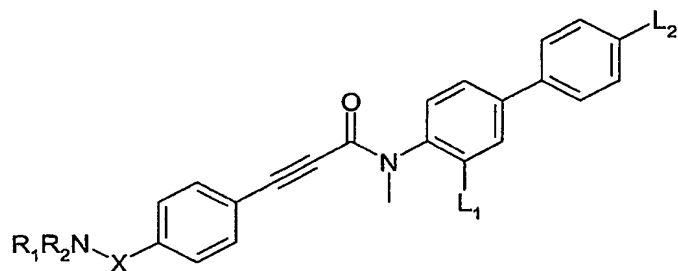
1.245		F	Me
1.246		F	Me
1.247		F	Me
1.248		F	Me
1.249		F	Me
1.250		F	Me
1.251		F	Me
1.252		F	Me
1.253		F	Me

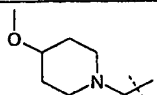
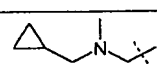
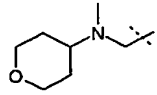
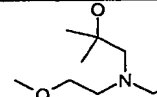
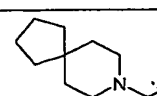


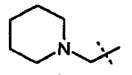
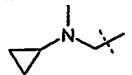
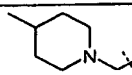
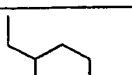
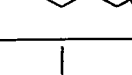
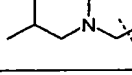
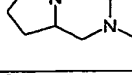
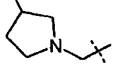
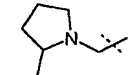
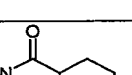
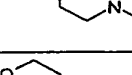
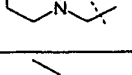
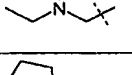
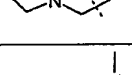
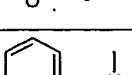
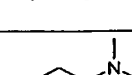
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
1.254		F	F
1.255		F	F
1.256		F	F

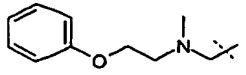
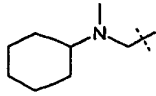
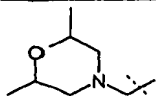
1.257		F	F
1.258		F	F
1.259		F	F
1.260		F	F
1.261		F	F
1.262		F	F
1.263		F	F
1.264		F	F
1.265		F	F
1.266		F	F
1.267		F	F
1.268		F	F
1.269		F	F
1.270		F	F
1.271		F	F

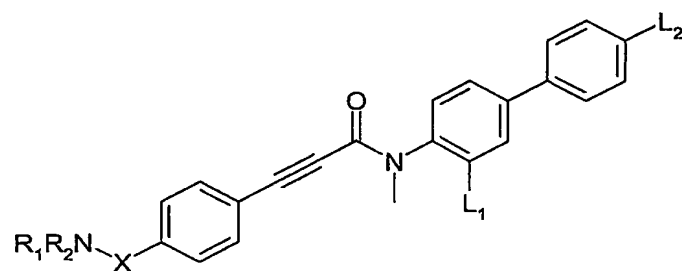
1.272		F	F
1.273		F	F
1.274		F	F
1.275		F	F
1.276		F	F
1.277		F	F

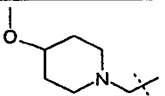
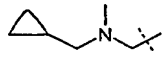
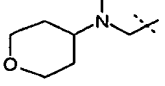
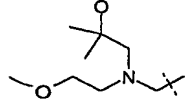
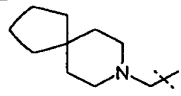
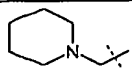
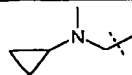
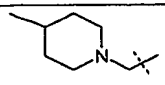


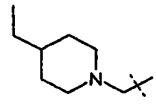
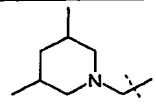
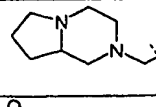
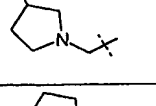
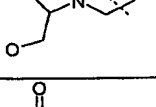
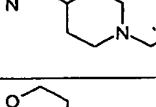
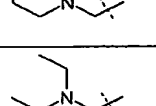
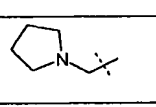
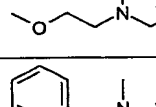
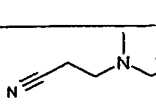
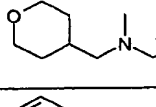
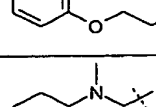
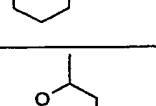
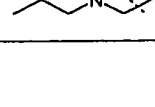

Beispiel	$\text{R}_1\text{R}_2\text{N-X}$	L_1	L_2
1.278		H	CF_3
1.279		H	CF_3
1.280		H	CF_3
1.281		H	CF_3
1.282		H	CF_3

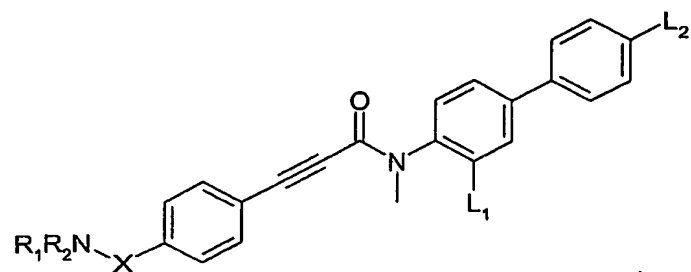
1.283		H	CF ₃
1.284		H	CF ₃
1.285		H	CF ₃
1.286		H	CF ₃
1.287		H	CF ₃
1.288		H	CF ₃
1.289		H	CF ₃
1.290		H	CF ₃
1.291		H	CF ₃
1.292		H	CF ₃
1.293		H	CF ₃
1.294		H	CF ₃
1.295		H	CF ₃
1.296		H	CF ₃
1.297		H	CF ₃
1.298		H	CF ₃

1.299		H	CF ₃
1.300		H	CF ₃
1.301		H	CF ₃

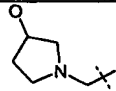
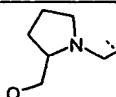
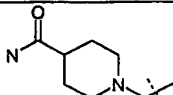
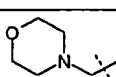
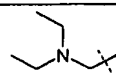
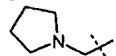
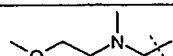
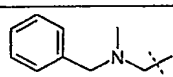
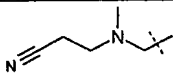
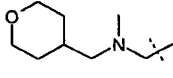
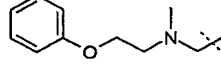
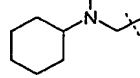
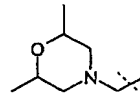


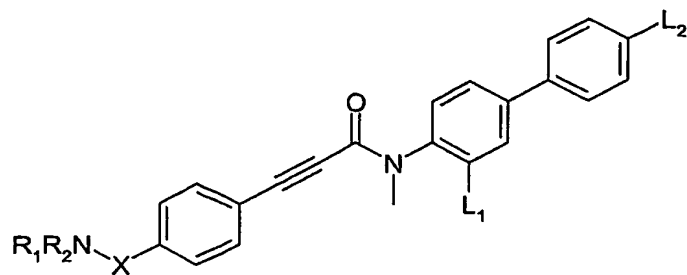
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.302		H	Me
1.303		H	Me
1.304		H	Me
1.305		H	Me
1.306		H	Me
1.307		H	Me
1.308		H	Me
1.309		H	Me

1.310		H	Me
1.311		H	Me
1.312		H	Me
1.313		H	Me
1.314		H	Me
1.315		H	Me
1.316		H	Me
1.317		H	Me
1.318		H	Me
1.319		H	Me
1.320		H	Me
1.321		H	Me
1.322		H	Me
1.323		H	Me
1.324		H	Me
1.325		H	Me

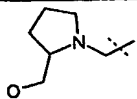
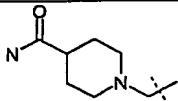
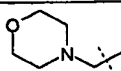
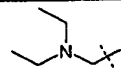
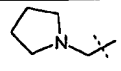
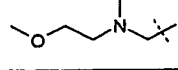
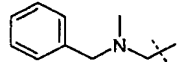
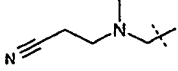
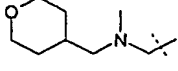
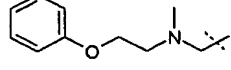
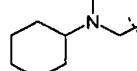
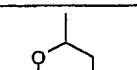


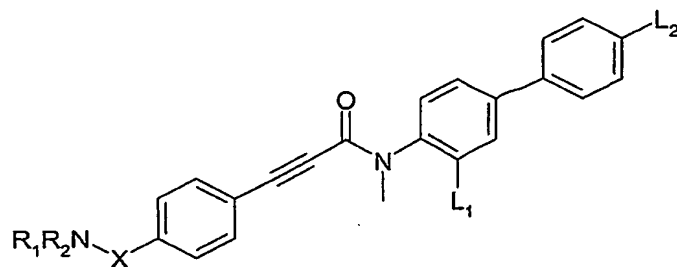
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.326		H	F
1.327		H	F
1.328		H	F
1.329		H	F
1.330		H	F
1.331		H	F
1.332		H	F
1.333		H	F
1.334		H	F
1.335		H	F
1.336		H	F

1.337		H	F
1.338		H	F
1.339		H	F
1.340		H	F
1.341		H	F
1.342		H	F
1.343		H	F
1.344		H	F
1.345		H	F
1.346		H	F
1.347		H	F
1.348		H	F
1.349		H	F

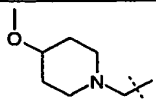
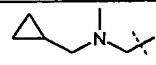
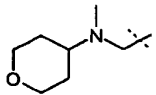
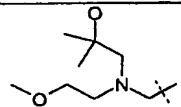
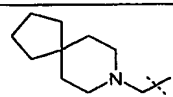
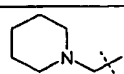
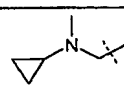
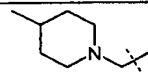
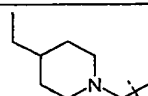
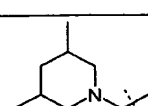
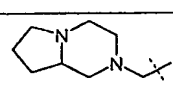
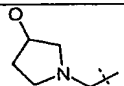
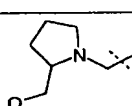
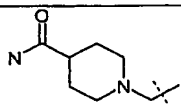
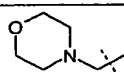


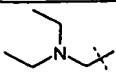
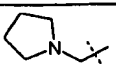
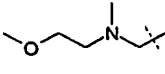
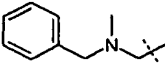
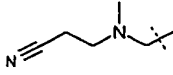
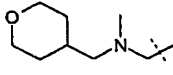
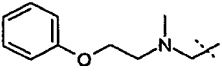
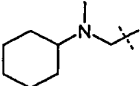
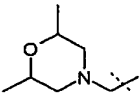
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.350		F	CF ₃
1.351		F	CF ₃
1.352		F	CF ₃
1.353		F	CF ₃
1.354		F	CF ₃
1.355		F	CF ₃
1.356		F	CF ₃
1.357		F	CF ₃
1.358		F	CF ₃
1.359		F	CF ₃
1.360		F	CF ₃
1.361		F	CF ₃

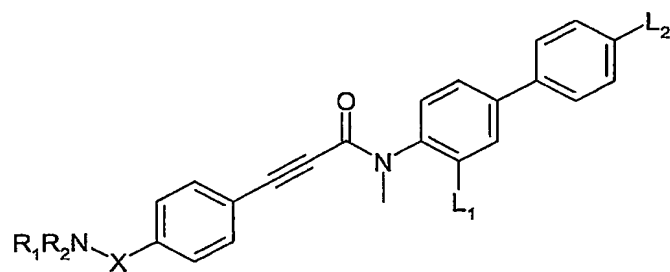
1.362		F	CF ₃
1.363		F	CF ₃
1.364		F	CF ₃
1.365		F	CF ₃
1.366		F	CF ₃
1.367		F	CF ₃
1.368		F	CF ₃
1.369		F	CF ₃
1.370		F	CF ₃
1.371		F	CF ₃
1.372		F	CF ₃
1.373		F	CF ₃

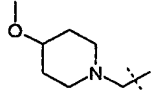
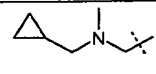
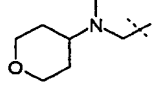


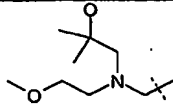
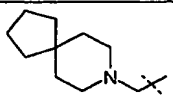
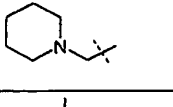
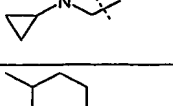
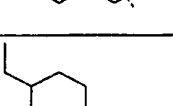
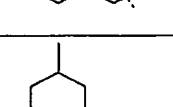
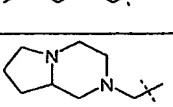
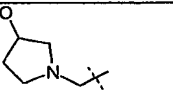
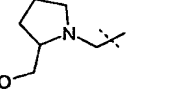
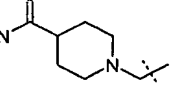
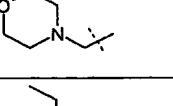
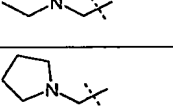
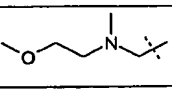


Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
----------	-------------	-------	-------

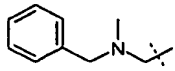
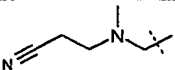
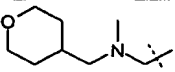
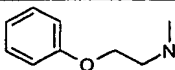
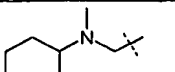
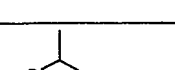
1.374		F	Me
1.375		F	Me
1.376		F	Me
1.377		F	Me
1.378		F	Me
1.379		F	Me
1.380		F	Me
1.381		F	Me
1.382		F	Me
1.383		F	Me
1.384		F	Me
1.385		F	Me
1.386		F	Me
1.387		F	Me
1.388		F	Me

1.389		F	Me
1.390		F	Me
1.391		F	Me
1.392		F	Me
1.393		F	Me
1.394		F	Me
1.395		F	Me
1.396		F	Me
1.397		F	Me



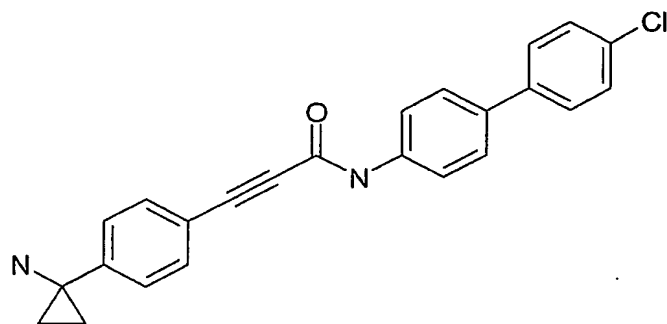
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
1.398		F	F
1.399		F	F
1.400		F	F

1.401		F	F
1.402		F	F
1.403		F	F
1.404		F	F
1.405		F	F
1.406		F	F
1.407		F	F
1.408		F	F
1.409		F	F
1.410		F	F
1.411		F	F
1.412		F	F
1.413		F	F
1.414		F	F
1.415		F	F

1.416		F	F
1.417		F	F
1.418		F	F
1.419		F	F
1.420		F	F
1.421		F	F

Beispiel 1.422:

3-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid Trifluoroacetat



1.422.a: 1-(4-Brom-phenyl)-cyclopropyl]carbaminsäure-*tert*-butylester

10 g (29,04 mmol) 1-(4-Brombenzol)1-cyclopropan-carbonsäure und 6,07 ml (43,55 mmol) Triethylamin wurden in 63 ml *tert*-Butanol gelöst. Bei RT wurden 9,68 ml (43,55 mmol) Diphenylphosphorylazid (DPPA) zugetropft und 15 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurden 14,69 g (65,27 mmol) Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester zugesetzt und nochmal 15 h unter Rückfluß gekocht. Das Solvens wurde abdestilliert und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen, nacheinander mit 5%iger Zitronensäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 6,00 g (66 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}BrNO_2$ (M= 312,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 312/14 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 312/14 (Br)
R_F-Wert: 0,8 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 20:1)

1.422.b. [1-(4-Iod-phenyl)-cyclopropyl]carbaminsäure-*tert*-butylester

- 5 Zu einer Reaktionsmischung von 0,4 g (2 mmol) Kupfer(I)jodid, 6,2 g (19,86 mmol) [1-(4-Brom-phenyl)-cyclopropyl]carbaminsäure-*tert*-butylester und 6 g (40 mmol) Natriumjodid in 15 ml 1,4-Dioxan wurden 0,43 ml (4 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin zugefügt und unter Stickstoff 24 h unter Rückfluß gekocht. Im Anschluß wurde die abgekühlte Suspension mit 30%iger Ammoniaklösung versetzt, auf dest. Wasser gegossen und mit Dichlormethan
- 10 extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 6,60 g (93 % d. Theorie)

C₁₄H₁₈INO₂ (M= 359,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 360 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 360

- 15 R_F-Wert: 0,8 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 50:1)

1.422.c. 3-[4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-amino-cyclopropyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid

- 1,4 g (4,2 mmol) Cäsiumcarbonat und 0,5 g (1,4 mmol) [1-(4-Iod-phenyl)-cyclopropyl]carbaminsäure-*tert*-butylester werden in 20 ml THF vorgelegt und im Eis/Methanol-Bad auf -15°C abgekühlt, mit Argon gespült und entgast. Zu dieser Reaktionsmischung werden nacheinander 160 mg (0,14 mmol)
- 20 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 30mg (0,158 mmol) Kupfer(I)jodid gegeben und nochmals entgast. 0,5 g (1,4 mmol) Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid wurden zum
- 25 Schluß zugesetzt. Es wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung im Anschluss eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Essigsäureethylester verrieben, abgesaugt, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 0,4 g (59 % d. Theorie)

- 30 C₂₉H₂₇ClN₂O₃ (M= 486,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/89 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/89 (Cl)

R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.422.d. 3-[4-(1-Amino-cyclopropyl)phenyl]propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

- 35 Trifluoroacetat

Zu einer Lösung von 0,24 g (0,49 mmol) 3-[4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-amino-cyclopropyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid in 20 ml Dichlormethan wurden 1 ml (12,92 mmol) Trifluoressigsäure gegeben und 24 h gerührt. Anschließend wurde das Solvens abrotiert und der Rückstand mit Toluol versetzt und dann nochmals abrotiert. Dieser

5 Rückstand wurde dann mit Dichlormethan verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.
Ausbeute: 0,22 g (89 % d. Theorie)

$C_{24}H_{19}ClN_2O^+ C_2HF_3O_2$ (M=500,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 387 (Cl)

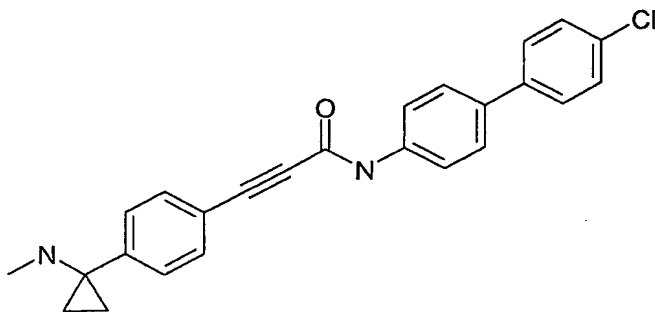
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 387 (Cl)

F_p=160-164 °C

10

Beispiel 1.423:

3-[4-(1-Methylamino-cyclopropyl)phenyl]propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid
Trifluoroacetat



15

1.423.a: [1-(4-Jod-phenyl)-cyclopropyl]methyl-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 1 g (2,78 mmol) [1-(4-Iod-phenyl)-cyclopropyl]carbaminsäure-*tert*-butylester in 20 ml DMF werden bei RT 131 mg (3 mmol) Natriumhydrid (55%ig) zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 0,287 ml (4,4 mmol) Methyljodid zugetropft und 24 Stunden gerührt. Das Solvens wurde abrotiert. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wurde wieder abrotiert.

Ausbeute: 1 g (96 % d. Theorie)

$C_{15}H_{20}INO_2$ (M= 373,23)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 374

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 374

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Cyclohexan/ Essigsäureethylester 3:1)

1.423.b: 3-[4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino-cyclopropyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid

30 2,28 g (7 mmol) Cäsiumcarbonat und 1 g (2,68 mmol) [1-(4-Iod-phenyl)-cyclopropyl]-

methylester werden in 20 ml THF vorgelegt und im Eis/Methanol-Bad auf -15°C abgekühlt, mit Argon gespült und entgast. Zu dieser Reaktionsmischung werden nacheinander 180 mg (0,16 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 50mg (0,263 mmol) Kupfer(I)iodid gegeben und nochmals entgast. 0,75 g (2,9 mmol) Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid wurden zum Schluß zugesetzt. Es wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung im Anschluss eingedunstet. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abrotiert. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1).

10 Ausbeute: 0,75 g (56 % d. Theorie)

$C_{30}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 501,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 501/3 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 501/3 (Cl)

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

15 1.423.c: 3-[4-(1-Methylamino-cyclopropyl)phenyl]propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1.422.d aus 3-[4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino-cyclopropyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid

Ausbeute: 0,43 g (56 % d. Theorie)

$C_{25}H_{21}ClN_2O^* C_2HF_3O_2$ (M= 514,92)

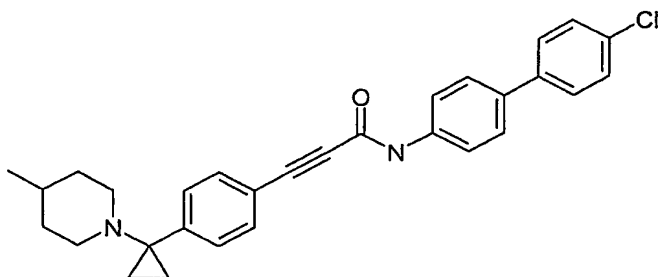
20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401/3 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401/3 (Cl)

F_p=217,3 °C

Beispiel 1.424:

25 3-{4-[1-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propinsäure(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid



1.424.a: 1-(4-Jod-phenyl)-cyclopropylamin

30 Zu einer Lösung von 1 g (2,78 mmol) [1-(4-Iod-phenyl)-cyclopropyl]carbaminsäure-*tert*-butylester in 40 ml Dichlormethan wurden 3 ml (38,76 mmol) Trifluoressigsäure gegeben und

24 h gerührt. Anschließend wurde das Solvens abrotiert und der Rückstand mit Toluol versetzt und dann nochmals abrotiert. Dieser Rückstand wurde dann zu einer Lösung von 0,39 g (2,8 mmol) Kaliumcarbonat in 20ml Wasser gegeben und 30 min bei RT gerührt. Mit Dichlormethan wurde die wässrige Phase extrahiert, die organische wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abrotiert.

Ausbeute: 0,7 g (97 % d. Theorie)

$C_9H_{10}IN$ (M= 259,09)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260

10 1.424.b: 1[1-1-(4-Iod-phenyl)cyclopropyl]-4-methylpiperidin

Zu einer Reaktionsmischung von 0,5 g (1,93 mmol) 1-(4-Jod-phenyl)-cyclopropylamin und 0,89 g (2 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan in 20 ml N,N-Dimethylformamid werden 0,55 g (4 mmol) Kaliumcarbonat zugefügt und 24 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Solvens eingengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und Wasser extrahiert. Die

15 organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1).

Ausbeute: 0,065 g (10 % d. Theorie)

$C_{15}H_{20}IN$ (M= 341,23)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 342

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 342

20 R_F -Wert: 0.65 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

1.424.c: 3-{4-[1-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-cyclopropyl]-phenyl}-propionsäure(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid

Hergestellt analog Beispiel 1.424.b aus 1[1-1-(4-Iod-phenyl)cyclopropyl]-4-methylpiperidin und Propionsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid

25 Ausbeute: 20 mg (24 % d. Theorie)

$C_{30}H_{29}ClN_2O$ (M= 469,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 469/71 (Cl)

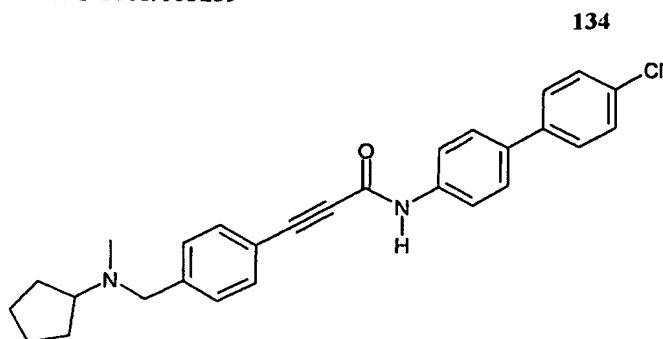
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 469/71 (Cl)

R_F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

30 F_p =128-129 °C

Beispiel 1.425:

3-{4-[Cyclopentyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



Hergestellt analog Beispiel 1.40 d aus 3-(4-Chlormethyl-phenyl)-propionsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid und Methyl-cyclopentylamin.

5 Ausbeute: 10 mg (316 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 217-219°C

$C_{28}H_{27}ClN_2O$ (M= 442,98)

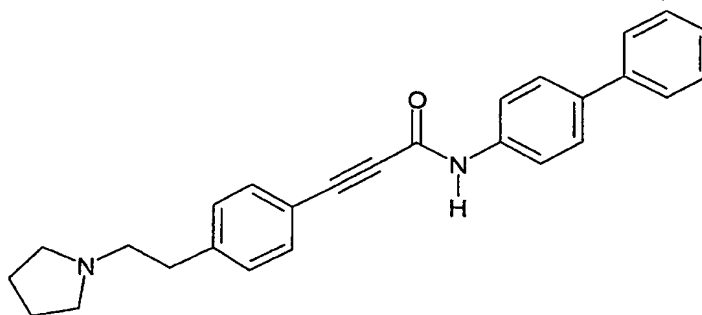
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/45(Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/45(Cl)

10

Beispiel 2.1.:

3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propionsäure-biphenyl-4-ylamid



2.1.a. 2-(4-Iod-phenyl)-ethanol

15 0,474 g (2,48 mmol) Kupfer(I)iodid, 5 g (24,86 mmol 2-(4-Brom-phenyl)-ethanol und 7,45 g (49,73 mmol) Natriumiodid werden in einer Argonatmosphäre nacheinander in einen Kolben gegeben. Im Anschluss werden 0,438 g (4,97 mmol) Dimethyldiamin und 25 ml Dioxan zugesetzt und die Reaktionsmischung 14 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur mit 20 ml konzentrierter Ammoniaklösung

20 versetzt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 5,4 g (87,5 % d. Theorie)

C_8H_9IO (M= 248,06)

ber.: Molpeak (M)⁺: 248

gef.: Molpeak (M)⁺: 248

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 10:1)

2.1.b. Methansulfonsäure-2-(4-iod-phenyl)-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 2-(4-Iod-phenyl)-ethanol und Methansulfonsäurechlorid.

5 Ausbeute: 5,7 g (77,4 % d. Theorie)

C₉H₁₁IO₃S (M= 326,15)

ber.: Molpeak (M)⁺: 326

gef.: Molpeak (M)⁺: 326

2.1.c. 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin

10 Zu einer Lösung von 2 g (6,13 mmol) Methansulfonsäure-2-(4-iod-phenyl)-ethylester in 30 ml DMF werden 1 ml (12,26 mmol) Pyrrolidin gegeben und die Reaktionslösung sechs Stunden bei 70°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wird abgetrennt und das Solvens
15 entfernt.

Ausbeute: 1,28 g (69,3 % d. Theorie)

C₁₂H₁₆IN (M= 301,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 302

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 302

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 10:1)

20

2.1.d. Propinsäure-biphenyl-4-ylamid

Zu einer Lösung von 2,89 g (41,36 mmol) Propinsäure in 100 ml Dichlormethan werden bei -15°C 9,38 g (45,5 mmol) DCC portionsweise zugegeben und eine Stunde gerührt.

Anschließend wird eine -15°C kalte Lösung von 7 g (41,36mmol) Biphenyl-4-ylamin in 30 ml
25 Dichlormethan zugetropft und zwei Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird das Kühlbad entfernt und man lässt die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Reaktionsmischung werden 20 g Celite zugegeben und anschließend filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril versetzt und gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand mit Petrolether und Pentan
30 gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration isoliert.

Ausbeute: 5,5 g (60,1 % d. Theorie)

C₁₅H₁₁NO (M= 221,26)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 222

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 10:1)

35

2.1.e. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-biphenyl-4-ylamid

25 ml THF werden entgast und mit 0,25 g (0,83 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin, 0,81 g (2,49 mmol) Cäsiumcarbonat, 16 mg (0,083 mmol) Kupfer(I)iodid und 38 mg (0,033 mmol) Tetrakistriphenylphosphinpalladium versetzt. Anschließend wird nochmals entgast, und es werden 184 mg (0,83 mmol) Propinsäure-biphenyl-4-ylamid zugegeben. Die

- 5 Reaktionsmischung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 10:1:0,1)

Ausbeute: 90 mg (27,5 % d. Theorie)

- 10 Schmelzpunkt: 180-189°C

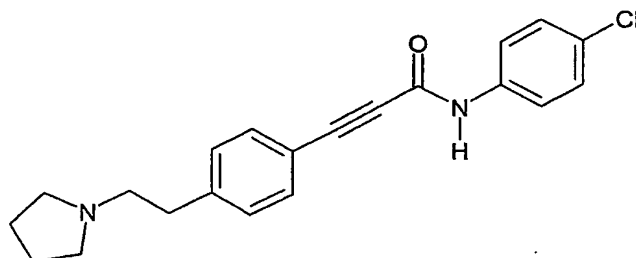
$C_{27}H_{26}N_2O$ (M= 394,52)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 395

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 395

- 15 **Beispiel 2.2.:**

3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-4-chlor-phenylamid



2.2.a. Propinsäure-(4-chlor-phenyl)-amid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus Propinsäure und 4-Chlor-anilin.

Ausbeute: 0,56 g (31,2 % d. Theorie)

C_9H_6ClNO (M= 179,60)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 178/180

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 178/180

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

- 25

2.2.b. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-4-chlor-phenylamid

Hergestellt analog Beispiel 2.1.e aus Propinsäure-(4-chlor-phenyl)-amid und 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin.

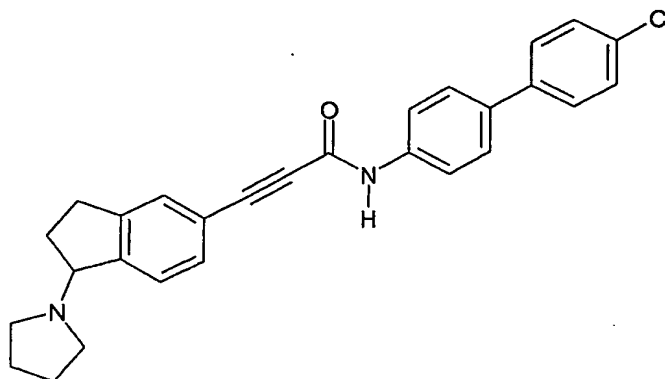
Ausbeute: 80 mg (34,1 % d. Theorie)

- 30 Schmelzpunkt: 153-154°C

$C_{21}H_{21}ClN_2O$ (M= 352,86)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355gef.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355**Beispiel 2.3.:**

5 3-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



2.3.a. 5-Brom-indan-1-ol

10 Zu einer Lösung von 5 g (22,98 mmol) 5-Brom-1-indanon in 100 ml Isopropanol werden bei Raumtemperatur 0,9'87 g (23 mmol) Natriumborhydrid gegeben und die Reaktionsmischung fünf Stunden gerührt. Anschließend wird durch vorsichtige Zugabe von Kaliumhydrogensulfatlösung ein acider pH-Wert eingestellt und die Reaktionsmischung mit tert. Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und im Anschluss mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat

15 wird nach Abtrennen des Magnesiumsulfats im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in tert. Butylmethylether gelöst und nacheinander mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 3,6 g (73,5 % d. Theorie)

20 C₉H₉BrO (M= 213,07)R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:4)

2.3.b. 5-Brom-1-chlor-indan

25 Zu einer Lösung von 3,8 g (17,83 mmol) 5-Brom-indan-1-ol in 200 ml Dichlormethan werden bei -10°C 3,09 ml (37,45 mmol) Thionylchlorid, gelöst in gekühltem Dichlormethan, zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 14 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden nacheinander Eis und 100 ml verdünnte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml

Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 3,7 g (90 % d. Theorie)

C_9H_8BrCl (M= 231,52)

- 5 R_f -Wert: 0.91 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:4)

2.3.c. 1-(5-Brom-indan-1-yl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 3,71 g (16,92 mmol) 5-Brom-1-chlor-indan in 250 ml Dichlormethan werden bei 0°C 7 ml (85,23 mmol) Pyrrolidin zugesetzt. Man lässt die Reaktionmischung auf Raumtemperatur erwärmen und 24 Stunden rühren. Im Anschluss wird einmal mit Wasser extrahiert und die organische Phase mit Kaliumhydrogensulfatlösung extrahiert. Die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit Natriumcarbonatlösung basisch gestellt, um das Produkt freizusetzen. Diese Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser extrahiert und über

- 10 15 Magnesiumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1,81 g (42,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrN$ (M= 266,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 266/268

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 266/268

- 20 2.3.d. 1-(5-Iod-indan-1-yl)-pyrrolidin

Hergestellt analog Beispiel 2.1.a aus 1-(5-Brom-indan-1-yl)-pyrrolidin.

Ausbeute: 1,42 g (83,5 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN$ (M= 313,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 314

- 25

2.3.e. (1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propionsäure

Unter einer Argonatmosphäre werden bei 0°C 0,5 g (1,59 mmol) 1-(5-Iod-indan-1-yl)-pyrrolidin und 123 Mikroliter (2 mmol) Propionsäure in 25 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden 0,66 ml (4,79 mmol) Triethylamin, 30 mg (0,16 mmol) Kupfer(I)iodid und 80 mg (0,11 mmol) Ditriphenylphosphinpalladiumdichlorid gegeben und zwei Stunden gerührt, wobei man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2)

Ausbeute 0,1 g (24,5 % d. Theorie)

- 35 $C_{16}H_{17}NO_2$ (M= 255,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256

2.3.f. 3-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propin-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Eine Lösung aus 0,1 g (0,39 mmol) (1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propinsäure und 47
5 mikroliter (0,43 mmol) N-Methylmorpholin in 5 ml absolutem THF wird bei -15°C mit 56
mikroliter (0,43 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt und zehn Minuten gerührt. Im
Anschluss werden 87 mg (0,43 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-ylamin bei Raumtemperatur
zugegeben und die Reaktionsmischung 14 Stunden gerührt. Nachfolgend gibt man 3 ml
10 Dichlormethan zur Reaktionsmischung und rührt diese 48 Stunden. Danach wird die
Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan
extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch präparative
HPLC (Eluens: Dichlormethan / Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2)

Ausbeute: 9 mg (5,7 % d. Theorie)

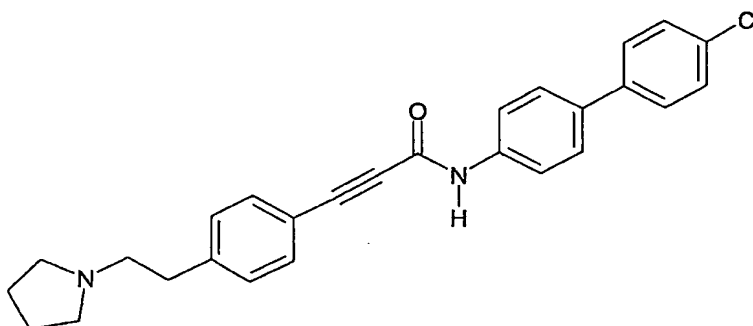
$C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M= 440,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443

Beispiel 2.4.:

3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



2.3.a. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.1.e aus Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid und 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin.

Ausbeute: 70 mg (32,8 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 217-218 °C

$C_{27}H_{25}ClN_2O$ (M= 428,96)

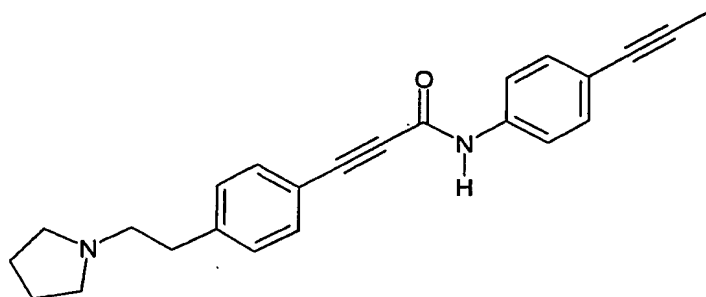
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol=10:1)

Beispiel 2.5.:

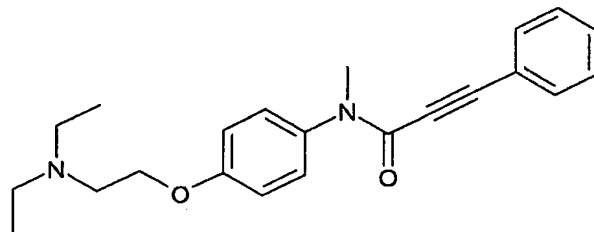
3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid



- 5 2.4.a. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid
 Hergestellt analog Beispiel 2.1.e aus Propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid und 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin.
 Ausbeute: 20 mg (11 % d. Theorie)
 Schmelzpunkt: 198-199 °C
- 10 $C_{24}H_{24}N_2O$ (M= 356,47)
 R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol=10:1)

Beispiel 3.1.:

- 15 3-Phenyl-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



- 3.1.a. Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin
 Zu einer Suspension von 71,7 g (515,41 mmol) p-Nitrophenol und 284,94 g (2,061 mol) Kaliumcarbonat in 600 ml DMF werden bei Raumtemperatur 88,7 g (515,41 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid gegeben und die Reaktionsmischung acht Stunden auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.
- 20 Ausbeute: 110,52 g (90 % d. Theorie)
- 25 $C_{12}H_{18}N_2O_3$ (M= 238,28)
 R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 10:1)

3.1.b. 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin

Eine Reaktionsmischung aus 110,52 g (0,464 mol) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin und 17 g Raney-Nickel in 700 ml Methanol wird 30 Stunden bei 20°C und 3 bar Wasserstoff

5 hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 93 g (96,2 % d. Theorie)

$C_{12}H_{20}N_2O$ (M= 208,30)

ber.: Molpeak (M)⁺: 209

gef.: Molpeak (M)⁺: 209

10 3.1.c. [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäuremethylester

76,38 g (366,66 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 101,65 ml (733,33 mmol)

Triethylamin werden in 400 ml THF gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 49,16 g

(366,66 mmol) Dimethylpyrocarbonat in 200 ml THF innerhalb von 45 Minuten bei 25°C

zugetropft und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird

15 eingengt, der Rückstand auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische

Phase wird eingengt, wobei ein Niederschlag auftritt, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird

weiter eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid

(Eluens: Essigsäureethylester/ Petrolether= 3:1).

20 Ausbeute: 63,3 g (64,8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (M= 266,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 267

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 267

R_f-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/ Petrolether = 3:1)

25 3.1.d. [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin

Zu einer Suspension von 10,68 g (281,59 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 600 ml absolutem

THF werden 30 g (112,63 mmol) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-

carbaminsäuremethylester, gelöst in 300 ml absolutem THF, unter Eiskühlung und

Stickstoffatmosphäre langsam zugetropft. Nachfolgend wird 14 Stunden gerührt, wobei man

30 die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Anschließend werden nach

Reaktionskontrolle 7 g Lithiumaluminiumhydrid zugesetzt und 14 Stunden gerührt. Durch

Zugabe von 60 ml 20%iger Natronlauge wird die Reaktion abgebrochen. Der Niederschlag

wird abfiltriert und mit Diisopropylether gespült. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet

und das Solvens abdestilliert.

35 Ausbeute: 24,7 g (98,6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{22}N_2O$ (M= 222,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 10:1)

3.1.e. 3-Phenyl-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid

Eine Lösung von 0,29 g (2 mmol) Phenyl-propinsäure, 0,44 g (2 mmol) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin, 0,7 g (2,2 mmol) TBTU 0,29 g (2,2 mmol) HOBT und 0,51 ml (3 mmol) Hünigbase in 30 ml THF und 2 ml DMF wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/ Methanol = 80:20)

Ausbeute: 130 mg (18,5 % d. Theorie)

C₂₂H₂₆N₂O₂ (M= 350,46)

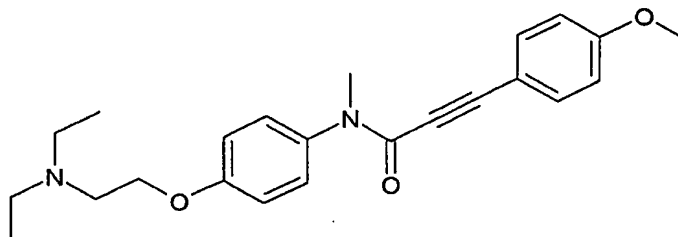
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 351

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 351

R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 80:20)

Beispiel 3.2.:

3-(4-Methoxy-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



3.2.a. 3-(4-Methoxy-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und (4-Methoxy-phenyl)-propinsäure in Dichlormethan als Lösungsmittel.

Ausbeute: 300 mg (46,3 % d. Theorie)

C₂₃H₂₈N₂O₃ (M= 380,49)

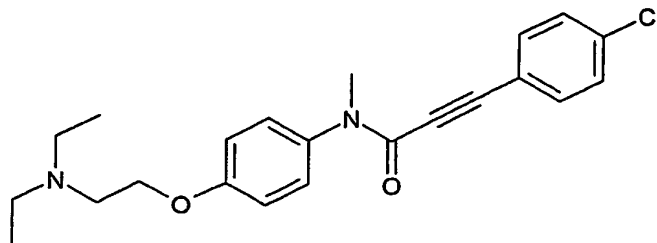
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 381

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 381

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 80:20)

Beispiel 3.3:

3-(4-Chlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



3.3.a. 3-(4-Chlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und (4-Chlor-phenyl)-propinsäure in Dichlormethan als Lösungsmittel.

5 Ausbeute: 36 mg (5 % d. Theorie)

$C_{22}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 384,91)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387

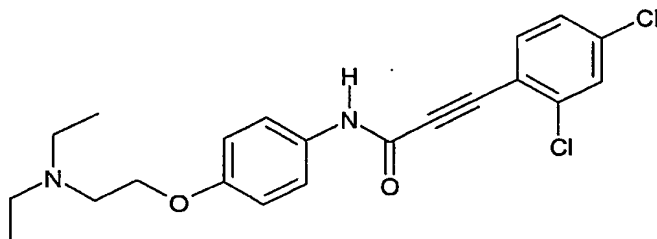
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

10

Beispiel 3.4:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



3.4.a. 2,3-Dibrom-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propancarbonsäure

15 Zu einer Suspension von 11,67 g (53,76 mmol) 2,6-Dichlorzimtsäure in 500 ml Tetrachlorkohlenstoff werden bei 0°C 9,45 g (59,14 mmol) Brom, gelöst in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff, getropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird das Solvens abdestilliert und der Rückstand mit Petrolether versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet.

20 Ausbeute: 19,22 g (94,9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 184-185°C

$C_9H_6Br_2Cl_2O_2$ (M= 376,86)

3.4.b. (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure

25 Eine Lösung von 19,2 g (50,94 mmol) 2,3-Dibromo-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propancarbonsäure in 130 ml tert-Butanol wird portionsweise mit insgesamt 22,86 (203,78 mmol) Kaliumtertiärbutylat versetzt, so dass die Temperatur 40°C nicht übersteigt.

Anschließend wird noch 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 2N Salzsäure gegossen und der Niederschlag in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird im

5 Umlufttrockenschrank bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 9,73 g (88,8 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 168-171°C

C₉H₄Cl₂O₂ (M= 215,03)

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol/Eisessig = 10:1:0,1)

10

3.4.c. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 0,62 g (85 % d. Theorie)

15 Schmelzpunkt: 107-109°C

C₂₁H₂₂Cl₂N₂O₂ (M= 405,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407/409

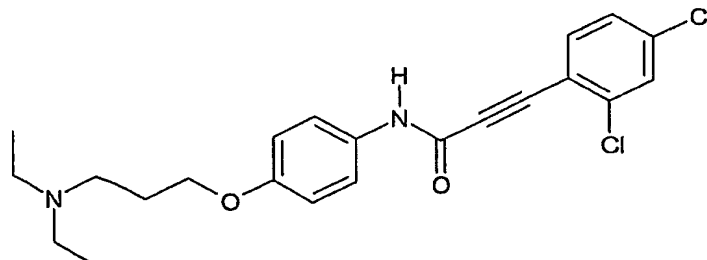
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407/409

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 5:1:0,1)

20

Beispiel 3.5:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid



25

3.5.a. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 3.4.c aus 4-(2-Diethylamino-propoxy)-phenylamin und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure.

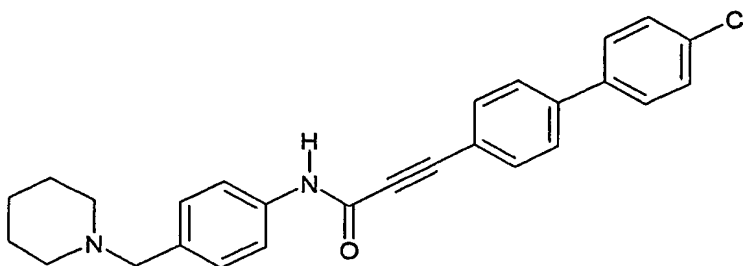
Ausbeute: 0,41 g (65,2 % d. Theorie)

30 Schmelzpunkt: 70-72°C

C₂₂H₂₄Cl₂N₂O₂ (M= 419,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421/423gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421/423R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol/Ammoniak = 5:1:0,01)**5 Beispiel 3.6:**

3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid

**3.6.a. (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäureethylester**

- 10 Zu einer Lösung von 1,124 g (4,04 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-acrylsäureethylester in 50 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur 173 mg (0,15 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 4,4 ml (8,8 mmol) einer 2M Natriumcarbonatlösung gegeben. Zu dieser Reaktionsmischung werden 0,689 g (4,404 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, gelöst in 10 ml Methanol zugesetzt und fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird
- 15 eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/ Essigsäureethylester= 9:1). Ausbeute: 0,94 g (74,4 % d. Theorie)

C₁₇H₁₅ClO₂ (M= 286,76)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Petrolether/ Essigsäureethylester = 40:10)**3.6.b. [(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäure**

- 25 Zu einer Lösung aus 0,9 g (3,13 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäureethylester in 30 ml Ethanol werden 6,27 ml einer 1M Natronlauge zugesetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 6,27 ml 1N Salzsäure abgebrochen und die Reaktionsmischung zwei Stunden gerührt. Im Anschluss wird eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird wiederholt mit Wasser gespült und im Vakuumtrockenschrank bei 80 °C
- 30 getrocknet.

Ausbeute: 0,68 g (67 % d. Theorie)

$C_{15}H_{11}ClO_2$ (M= 258,70)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 257/259

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 257/259

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

- 5 3.6.c. (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid
Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus [(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin.

Ausbeute: 0,57 g (62,9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 265-270°C

- 10 $C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

3.6.d. 2,3-Dibrom-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid

- 15 Eine Suspension von 150 mg (0,348 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid in 15 ml Dichlormethan wird mit 0,02 ml (0,383 mmol) Brom versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuumtrockenschrank bei 70 °C getrocknet.

- 20 Ausbeute: 0,19 g (92,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 145-150°C

$C_{27}H_{27}Br_2ClN_2O$ I (M= 590,79)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 589/591/593/595

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 589/591/593/595

- 25 R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

3.6.e. 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propionsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 3.4.b aus 2,3-Dibrom-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid.

- 30 Ausbeute: 26 mg (23,9 % d. Theorie)

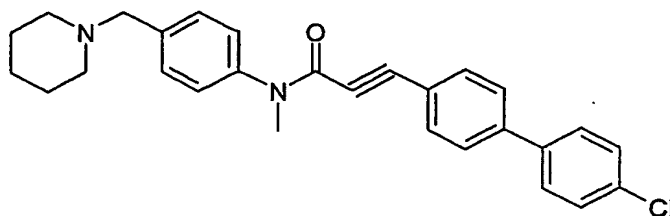
$C_{27}H_{25}ClN_2O$ I (M= 428,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

- 35 **Beispiel 3.7:** 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propionsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-methylamid



3.7.a. 2,3 Dibrom-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl) propinsäure

- 5 Zu einer Suspension von 15 g (58 mmol) 3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl) acrylsäure in 370 ml Tetrachlorkohlenstoff werden bei Raumtemperatur mit 3,3 ml (64,22 mmol) Brom getropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Petroläther nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 24 g (99 % d. Theorie)

- 10 Schmelzpunkt: 230-234 °C

$C_{15}H_{11}Br_2ClO_2$ (M= 418,51)

R_f -Wert: 0. 2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol= 90:10)

3.7.b. (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure

- 15 Eine Lösung von 24 g (57,35 mmol) 2,3 Dibrom-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl) propinsäure in 270 ml THF wird portionsweise mit 25,74 g (229,39 mmol) Kaliumtertiärbutylat versetzt, so dass die Temperatur 40 °C nicht übersteigt. Anschließend wird noch 3,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser/konz. Salzsäure gegossen und der Niederschlag in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird mit
- 20 Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird mit Petroläther verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 14,2 g (97 % d. Theorie)

$C_{15}H_9ClO_2$ (M= 256,68)

R_f -Wert: 0. 45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Eisessig= 90:10:0,1)

25

3.7.c. 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-methyl-amid

- Eine Lösung aus 0,26 g (1 mmol) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 0,12 ml (1,1 mmol) N-Methylmorpholin in 20 ml absolutem THF wird bei -15°C mit 0,14 ml (1,1 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt und zehn Minuten gerührt. Im Anschluss werden
- 30 0,225 g (1,1 mmol) Methyl-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin, gelöst in 10 ml THF zugegeben und die Reaktionsmischung zwei Stunden gerührt bis Raumtemperatur erreicht ist. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die

organische Phase wird zwei Mal mit Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 80°C getrocknet. Ausbeute: 220 mg (50 % d. Theorie)

5 Schmelzpunkt: 237-239 °C

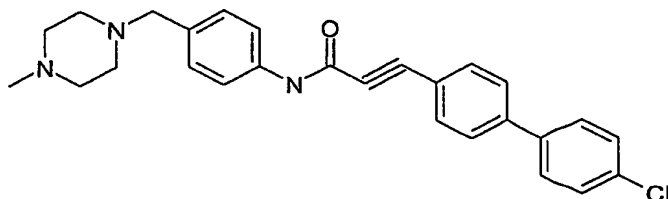
$C_{28}H_{27}ClN_2O$ (M= 442,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 (Cl)

R_F-Wert: 0. 5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

10 **Beispiel 3.8:** 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid



Eine Lösung aus 0,26 g (1 mmol) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 0,12 ml (1,1 mmol)

15 N-Methylmorpholin in 20 ml absolutem THF wird bei -15°C mit 0,14 ml (1,1 mmol)

Chlorameisensäureisobutylester versetzt und zehn Minuten gerührt. Im Anschluss werden 0,226 g (1,1 mmol) 4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamin, gelöst in 7 ml THF zugegeben und die Reaktionsmischung zwei Stunden gerührt bis Raumtemperatur erreicht ist. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die

20 organische Phase wird zwei Mal mit Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak= 90/10/0,1)

Ausbeute: 60 mg (14 % d. Theorie)

25 Schmelzpunkt: 182-185 °C

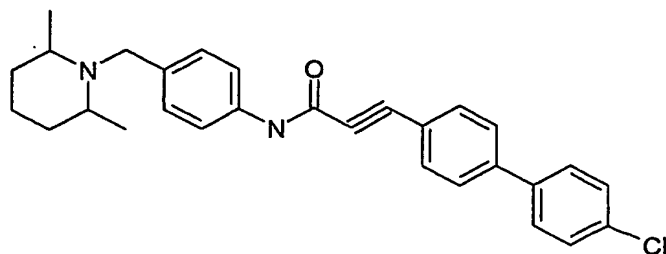
$C_{27}H_{26}ClN_3O$ (M= 443,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446 (Cl)

R_F-Wert: 0. 4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

30 **Beispiel 3.9:** 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 3.8. aus (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin.

5 Ausbeute: 100 mg (22 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 158-163 °C

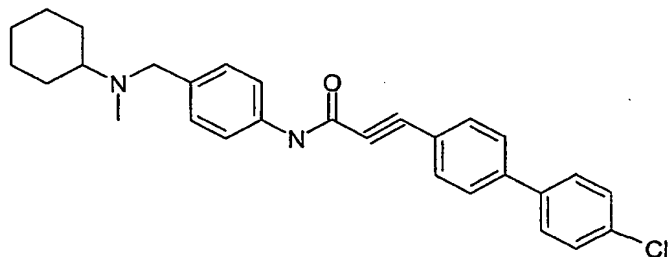
C₂₉H₂₉ClN₂O (M= 457,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 458/460 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 458/460 (Cl)

R_f-Wert: 0. 50 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

10

Beispiel 3.10: 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-{4-[(cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 3.8. aus (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 4-[(Cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-phenylamin Hydrochlorid

15

Ausbeute: 60 mg (13 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 205-210 °C

C₂₉H₂₉ClN₂O (M= 457,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl)

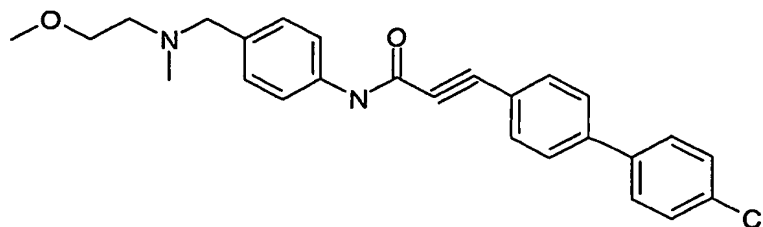
20 R_f-Wert: 0. 60 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

Beispiel 3.11: BI00017862

3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)propinsäure-(4-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-phenyl)-amid

25

150



Hergestellt analog Beispiel 3.8. aus (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 4-[[[(2-Methoxyethyl)-methyl-amino]-methyl]-phenylamin.

Ausbeute: 150 mg (35 % d. Theorie)

5 Schmelzpunkt: 130-133 °C

$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 432,94)

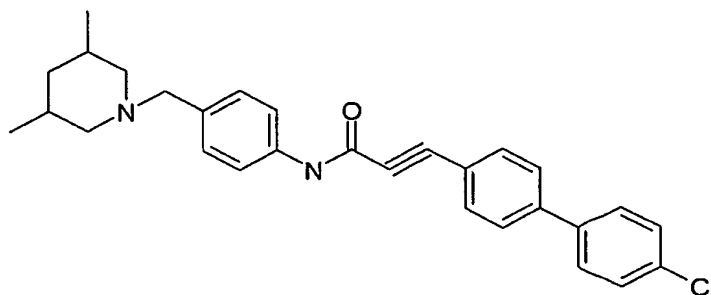
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 (Cl)

R_F-Wert: 0. 50 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

10

Beispiel 3.12:

3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid



Eine Lösung aus 0,26 g (1 mmol) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 0,12 ml (1,1 mmol)

15 N-Methylmorpholin in 20 ml absolutem THF wird bei -15°C mit 0,14 ml (1,1 mmol)

Chlorameisensäureisobutylester versetzt und zehn Minuten gerührt. Im Anschluss werden 0,240 mg (1,1 mmol) 4-[(3,5-Dimethyl-cyclohexylamino)-methyl]-phenylamin, gelöst in 7 ml THF zugegeben und die Reaktionsmischung 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel

20 (Dichlormethan/Methanol = 90/10)

Ausbeute: 300 mg (66 % d. Theorie)

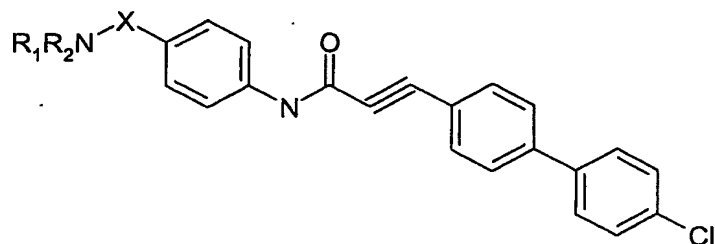
Schmelzpunkt: 209-214 °C

$C_{29}H_{29}ClN_2O$ (M= 457,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl)

25 R_F-Wert: 0. 60 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

Analog Beispiel 3.12. werden folgende Verbindungen hergestellt:



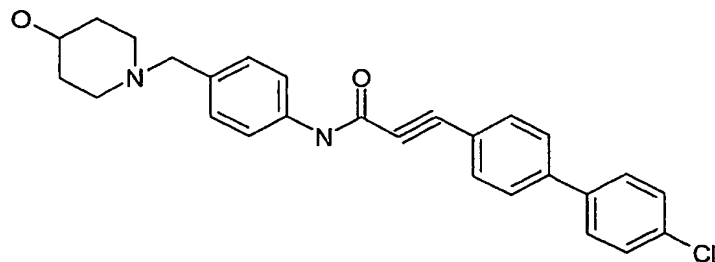
5

Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f - Wert
3.13		3.7.b	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	459/461 (Cl) [M+H] ⁺	227- 234	0,6 (B)
3.14		3.7.b	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O	443/445 (Cl) [M+H] ⁺	263- 268	0,5 (B)
3.15		3.7.b	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O	429/431(Cl) [M+H] ⁺	164- 167	0,5 (A)
3.16		3.7.b	C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	431/433 (Cl) [M+H] ⁺	180- 184	0,4 (B)
3.17		3.7.b	C ₂₈ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₂	513/515 (Cl) [M+H] ⁺	194- 200	0,5 (B)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 90:10)

10 **Beispiel 3.18:** 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[4-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid



3.18.a 4-(4-Nitro-benzyl)-piperidin-4-ol

Zu einer Lösung von 41,5 g (0,410 mol) 4-Hydroxypiperidin in 500 ml Dichlormethan werden 137 ml (0,983 mol) Triethylamin zugesetzt. Anschließend werden langsam 56,28 g (0,328 mol) 4-Nitrobenzylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden gekocht. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat wird 2 Mal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird eingengt.

Ausbeute: 66,45 g (86 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (M= 236,27)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 237

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 237

3.18.b. 4-(4-Amino-benzyl)-piperidin-4-ol

Zu einer Lösung von 66,45 g (0,281 mol) 4-(4-Nitro-benzyl)-piperidin-4-ol in 660 ml Methanol werden 6,6 g Raney-Nickel zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 13 Stunden bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 64,5 g (111 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2O$ (M= 206,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 207

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 207

3.18.c. 4-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenylamin

Zu einer Lösung von 4,13 g (20 mmol) 4-(4-Amino-benzyl)-piperidin-4-ol und 3,4 g (50 mmol) Imidazol in 30 ml Dimethylformamid werden 3,3 g (22 mmol) *tert.* Butyldimethylchlorsilan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Solvens eingengt und zwischen Ether und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Eluens: Petroläther/Essigsäureethylester 90:10).

Ausbeute: 1,65 g (26 % d. Theorie)

$C_{18}H_{32}N_2OSi$ (M= 320,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 321

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 321

R_F-Wert: 0. 80 (Aluminiumoxid, Petroläther/Essigsäureethylester = 1:1)

3.18.d. 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)propionsäure-{4-[(4-Hydroxy-cyclohexylamin)-methyl]-phenyl}-amid

Eine Lösung aus 0,26 g (1 mmol) (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propionsäure und 0,12 ml (1,1 mmol) N-Methylmorpholin in 20 ml absolutem THF wird bei -15°C mit 0,14 ml (1,1 mmol)

Chlorameisensäureisobutylester versetzt und zehn Minuten gerührt. Im Anschluss werden

0,350 g (1,1 mmol) 4-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenylamin, gelöst in 7 ml THF zugegeben und die Reaktionsmischung vier Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingengt. Der Rückstand wird in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,95 g (3mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-hydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird

- 5 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird nochmals 0,5 g (1,5 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Hydrat zugegeben und nochmals 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der letzte Schritt wird noch zwei Mal wiederholt. Dann wird das Solvens eingengt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet , das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingengt. Die
10 Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 90/10)

Ausbeute: 100 mg (23 % d. Theorie)

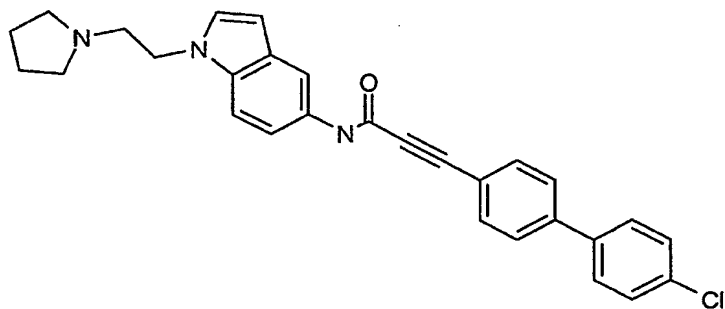
Schmelzpunkt: 243-247 °C

C₂₇H₂₅ClN₂O₂ (M= 444,95)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl)

R_F-Wert: 0. 40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 3.19: 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)propinsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid



20

3.19.a. 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

Eine Reaktionsmischung aus 16,22 g (0,1 mol) 5-Nitroindol, 35 g (0,205 mol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid und 51 g (0,369 mol) Kaliumcarbonat in 500 ml DMF wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird eingengt,

- 25 der Rückstand in Dichlormethan gelöst und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 25 g (96,3 % d. Theorie)

C₁₄H₁₇N₃O₂ (M= 259,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260

- 30 R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

3.19.b. 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol in THF als Solvens.

Ausbeute: 0,83 g (93,9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}N_3$ (M= 229,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 230

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 230

R_F-Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

3.19.c. 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)propinsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 3.7.c. aus 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol und (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure in THF als Lösungsmittel.

Ausbeute: 230 mg (49 % d. Theorie)

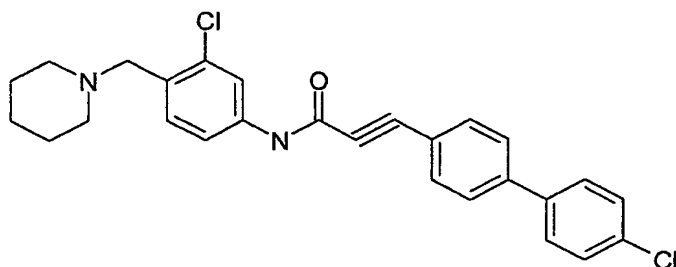
$C_{29}H_{26}ClN_3O$ (M= 467,99)

Schmelzpunkt: 224-227°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470 (Cl)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 90:10)

Beispiel 3.20: 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-(3-Chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid**3.20.a: (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-methanol**

Zu einer Lösung von 41,1 g (0,2 mol) 2-Chlor-4-nitrobenzoesäure in 400 ml Tetrahydrofuran werden langsam 35,9 g (0,22 mol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h bei 35 °C nachgerührt. Anschließend wird die grüne Reaktionsmischung mittels Eis heruntergekühlt und bei max. 20 °C tropfenweise mit einer Lösung von 26,5 g (0,7 mol) Natriumborhydrid in 400 ml Wasser versetzt. Nach 1,5 Stunden nachrühren wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser verdünnt und anschließend mit 250 ml halbkonzentrierter Salzsäure neutralisiert. Es wird eine Stunde nachgerührt, dann zwei Mal mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Solvens eingeeengt. Der Rückstand wird mit Petroläther kristallisiert, abgesaugt und bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 37,66 g (100 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 62-64 °C

5 C7H6ClNO3 (M= 187,58)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 187/189 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 187/189 (Cl)

R_F-Wert: 0. 70 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

3.20.b. 2-Chlor-1-chlormethyl-4-nitro-benzol

10 Zu einer Lösung von 15 g (80 mmol) 2-Chlor-4-nitro-phenyl)-methanol in 300 ml Dichlormethan werden 11,6 ml (160 mmol) Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid zugesetzt und alles zusammen 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Solvens eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel

15 abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Öliges Produkt.

Ausbeute: 16,8 g (102 % d. Theorie)

C7H5Cl2NO2 (M= 206,03)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 205/7/9 (Cl₂) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 205/7/9 (Cl₂)

R_F-Wert: 0. 90 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

20

3.20.c. 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-piperidin

2g (9,71 mmol) 2-Chlor-1-chlormethyl-4-nitro-benzol werden langsam bei Raumtemperatur zu 4 ml (40,04 mmol) Piperidin gegeben. Nach 15 min wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester versetzt und zwei Mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase

25 wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Öliges Produkt.

Ausbeute: 2,39 g (97 % d. Theorie)

C12H15ClN2O2 (M= 254,71)

R_F-Wert: 0. 30 (Kieselgel, Petrolether/essigsäureethylester= 6:1)

30

3.20.d 3-Chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 2,37 g (9,31 mmol) 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-piperidin in 100 ml Tetrahydrofuran werden 0,4 g Raney-Nickel zugesetzt und bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert

35 und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 1,88 g (90 % d. Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2$ (M= 224,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 255/7 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 255/7 (Cl)

R_F-Wert: 0. 20 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

- 5 3.20.e 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure(3-Chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 3.7.c aus (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 3-Chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamin.

Ausbeute: 0,1 g (22 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 277-281 °C

- 10 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O$ (M= 463,4)

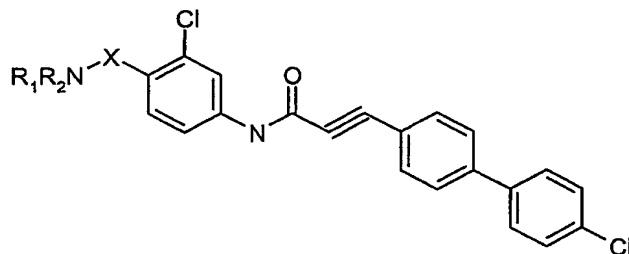
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463/5/7 (Cl₂)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/5/7 (Cl₂)

R_F-Wert: 0. 50 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

Analog Beispiel 3.20 werden folgende Verbindungen hergestellt:

15

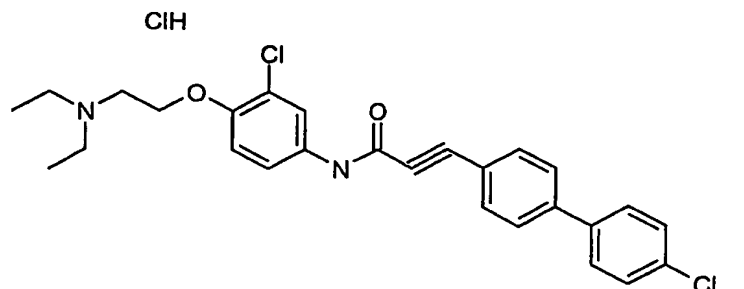


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
3.21		3.7.b	$C_{29}H_{28}Cl_2N_2O$	491/3/5 (Cl ₂) [M+H] ⁺	282- 286	0,5 (A)
3.22		3.7.b	$C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$	479/81/83 (Cl ₂) [M+H] ⁺	197- 203	0,5 (B)
3.23		3.7.b	$C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$	479/81/83 (Cl ₂) [M+H] ⁺	204- 209	0,45 (B)

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 90:10)

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

- 20 **Beispiel 3.24:** 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid Hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 3.7.c aus (4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propionsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 0,28 g (58 % d. Theorie)

5 Schmelzpunkt: 226-233 °C

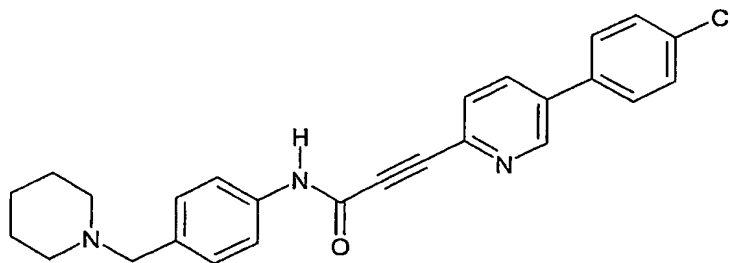
$C_{27}H_{26}Cl_2N_2O_2$ (M= 481,41)*HCl

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 481/3/5 (Cl₂) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 481/3/5 (Cl₂)

R_F-Wert: 0. 45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

10 Beispiel 3.25:

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propionsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid



3.25.a. 5-Brom-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin

- 15 Zu einer Lösung von 20 g (81,89 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 250 ml absolutem THF werden in einer Argonatmosphäre 1,15 g (1,63 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, 0,311 g (1,63 mmol) Kupfer(I)iodid und 50 ml Triethylamin zugegeben. Bei 17 °C wird zu diesem Reaktionsgemisch eine Lösung von 13 ml (90,14 mmol) Trimethylsilylacetylen in 20 ml THF zügig zugetropft. Nach zehn Minuten wird die Kühlung entfernt. Nach 20 Minuten beträgt die
- 20 Temperatur 30 °C. Daraufhin wird auf 20 °C gekühlt und kurze Zeit gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether).

25 Ausbeute: 20,4 g (98 % d. Theorie)

$C_{10}H_{12}BrNSi$ (M= 254,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256R_F-Wert: 0.72 (Kieselgel, Petrolether)

3.25.b. 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin

- 5 In einer Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 20,4 g (80,25 mmol) 5-Brom-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin und 26,33 g (160 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 350 ml Dioxan 6,93 g (6 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 17 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung gegeben und die Reaktionsmischung fünf Stunden bei 90 °C gerührt, wobei alle 30 Minuten 7 ml 2M Natriumcarbonatlösung zugesetzt werden. Anschließend
- 10 werden bei Raumtemperatur 1000 ml Essigsäureethylester zugesetzt, und es wird zweimal mit je 400 ml Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether bis Petrolether/ Essigsäureethylester= 9:1).

Ausbeute: 7,9 g (34,4 % d. Theorie)

- 15 C₁₆H₁₆ClNSi (M= 285,85)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 286/288gef.: Molpeak (M-H)⁻: 286/288R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/ Essigsäureethylester = 8:2)

3.25.c. 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin

- 20 Eine Reaktionsmischung aus 7,4 g (25,88 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin und 7,18 g (52 mmol) Kaliumcarbonat in 80 ml Methanol wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 500 ml Dichlormethan zugesetzt und die Reaktionsmischung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung
- 25 erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether bis Petrolether/ Essigsäureethylester= 8:2).

Ausbeute: 2 g (36,2 % d. Theorie)

C₁₃H₈ClN (M= 213,66)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216

30

3.25.d. [5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure

- Zu einer Lösung von 0,5 g (2,34 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin in 30 ml absolutem THF werden bei -10 °C 1,6 ml (2,46 mmol) Butyllithiumlösung (1,6M in Hexan) zugetropft und fünf Minuten bei -8 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei -70 °C
- 35 portionsweise mit Trockeneis versetzt, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und eingengt. Der Rückstand wird in 5 ml Wasser suspendiert und mit 1,6 ml 1N Salzsäure versetzt, worauf ein Niederschlag entsteht. Im Anschluss wird Essigsäureethylester

zugegeben und die Suspension filtriert. Der Feststoff wird im Vakuumtrockenschrank bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,25 g (41,5 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 210°C

5 C₁₄H₈ClNO₂ I (M= 257,67)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260

3.25.e. 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propionsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid

10 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus [5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propionsäure und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin.

Ausbeute: 0,2 g (48 % d. Theorie)

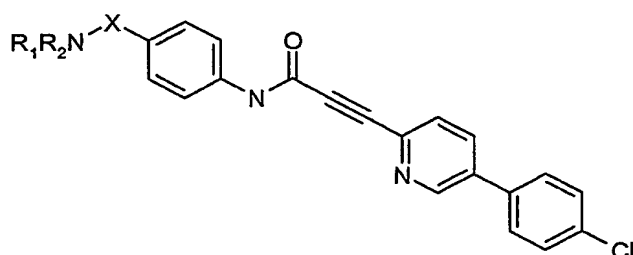
C₂₆H₂₄ClN₃O I (M= 429,95)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

15 R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

Analog Beispiel 3.25 werden folgende Verbindungen hergestellt:

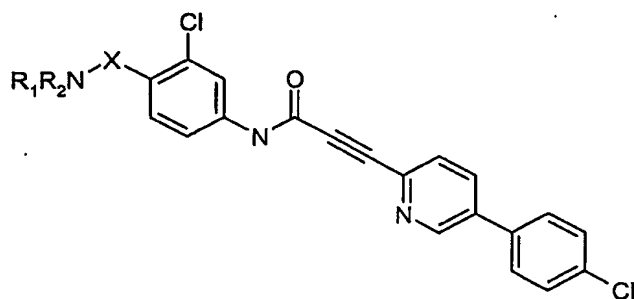


20

Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
3.26		3.24.d	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	460/462 (Cl) [M+H] ⁺	155- 159	0,6 (A)
3.27		3.24.d	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O	444/446 (Cl) [M+H] ⁺	183- 185	0,7 (B)
3.28		3.24.d	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O	430/432 (Cl) [M+H] ⁺	158- 161	0,6 (B)
3.29		3.24.d	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458/460 (Cl) [M+H] ⁺	195- 197	0,7 (B)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 90:10)
 B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

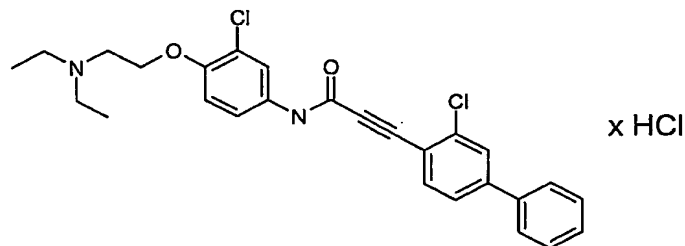
5 Analog Beispiel 3.25 werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
3.30		3.24.d	C ₂₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O	464/66/68 (Cl ₂) [M+H] ⁺	150- 153	0,6 (A)
3.31		3.24.d	C ₂₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O	492/94/96 (Cl ₂) [M+H] ⁺	180- 185	0,8 (A)

10 **R_f-Wert:** A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

Beispiel 3.32: 3-(3-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylaminoethoxy)phenyl]-amid Hydrochlorid



15 3.32.a. Trifluor-methansulfonsäure 3-chlor-biphenyl-4-yl ester

Zu einer Lösung von 7,5 g (36,65 mmol) 3-Chlor-biphenyl-4-ol und 6,1 ml (44 mmol) Triethylamin in 100 ml Dichlormethan werden zwischen -10 bis -5°C 6,7 ml (40,32 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid, gelöst in 5 ml Dichlormethan, zugetropft. Anschließend

wird 30 Minuten nachgerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit Wasser extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über eine Aloxfrötte filtriert. Das Filtrat wird eingedampft.

Ausbeute: 12 g (97 % d. Theorie)

$C_{13}H_8ClF_3O_3$ S (M= 336,72)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 336/338 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 336/338 (Cl)

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 5:1)

3.32.b. tert-Butyl-(3-Chlor-biphenyl-4-ylethynyl)-dimethyl-silan

10 Zu einer Lösung von 8,1 g (24 mmol) Trifluor-methansulfonsäure 3-chlor-biphenyl-4-yl ester in 50 ml absolutem Dimethylformamid und 13,31 ml (96 mmol) Triethylamin werden in einer Argonatmosphäre 0,84 g (1,2 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, 0,23 g (1,2 mmol) Kupfer(I)iodid und 6,28 ml (33,6 mmol) (*tert*-Butyldimethylsilyl)acetylen zugegeben. Bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit

15 Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1).

Ausbeute: 8,4 g (107 % d. Theorie)

$C_{20}H_{23}ClSi$ (M= 326,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 327/329 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 327/329 (Cl)

20 R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Petrolether/Toluol 9:1)

3.32.c. 3-Chlor-4-ethynyl-biphenyl

7,85 g (24 mmol) tert-Butyl-(3-Chlor-biphenyl-4-ylethynyl)-dimethyl-silan werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei 5°C portionsweise mit 11,4 g (36 mmol)

25 Tetrabutylammoniumfluorid*3H₂O versetzt. Das Reaktionsgemisch erreicht nach 30 Minuten Raumtemperatur. Anschließend wird das Solvens eingeeengt und der Rückstand zwischen Ether und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, mit Aktivkohle versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester 20:1)

30 Ausbeute: 4,7 g (92 % d. Theorie)

$C_{14}H_9Cl$ (M= 212,67)

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Toluol 5:1)

3.32.d. (3-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure

35 Zu einer Lösung von 4,7 g (22,1 mmol) 3-Chlor-4-ethynyl-biphenyl in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei -10 - -20°C 13,8 ml (22,1 mmol) Butyllithiumlösung (1,6M in

Hexan) zugetropft und nach fünf Minuten auf -60°C heruntergekühlt. Bei dieser Temperatur werden portionsweise Trockeneis zu dem Reaktionsgemisch zugefügt und langsam auf Raumtemperatur kommen lassen. Anschließend wird das Solvens eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und 1 M Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Solvens eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther verrührt, abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 4,8 g (85 % d. Theorie)

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClO}_2$ (M= 256,68)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 (Cl)

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Eisessig 90:10:0,1)

3.32.e. 3-(3-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)phenyl]-amid Hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 3.8.a aus (3-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 0,35 g (68 % d. Theorie)

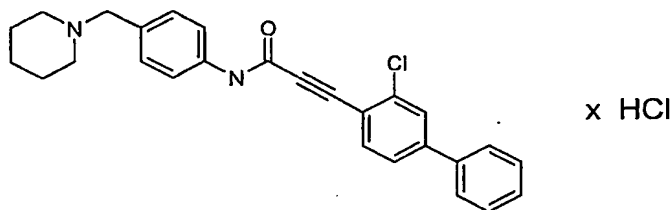
Schmelzpunkt: $195-200^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2 \text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (M= 517,87)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 481/3/5 (Cl₂) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 481/3/5 (Cl₂)

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

Beispiel 3.33: 3-(3-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid Hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 3.8. aus (3-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin.

Ausbeute: 0,35 g (75 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: $260-265^{\circ}\text{C}$

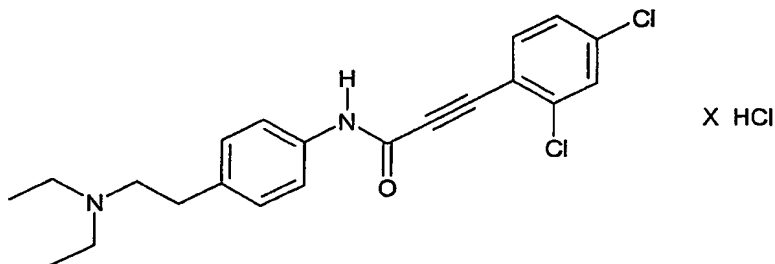
$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2 \text{O} \cdot \text{HCl}$ (M= 465,41)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/31 (Cl)gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/31 (Cl)R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

5

Beispiel 3.34:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid-hydrochlorid

3.34.a. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid-
hydrochlorid

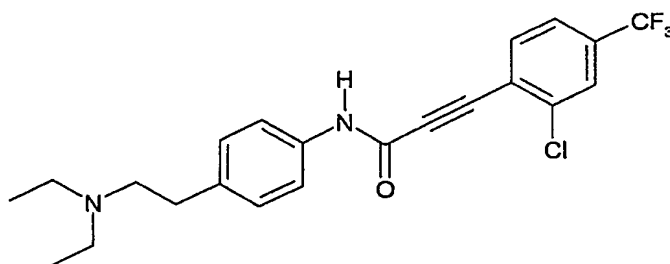
Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamin und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 0,3 g (47 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 204-208°C

C₂₁H₂₂Cl₂N₂O (M= 425,78)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391/393gef.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391/393R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol/Ammoniak = 5:1:0,01)**Beispiel 3.35.**

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 90 mg (0,44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamin und 99 mg (0,40 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 71 mg (42 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 145-150 °C

$C_{22}H_{22}ClF_3N_2O$ (M= 422,88)

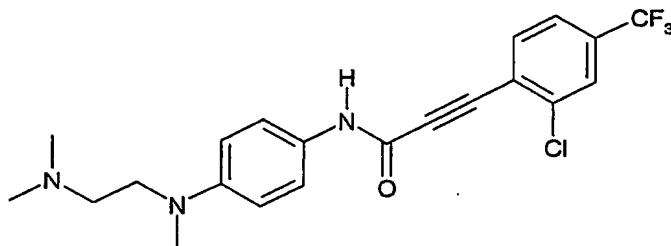
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425

R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

5 Beispiel 3.36

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[N-(2-dimethylamino-ethyl)-methylamino]-phenyl}-amid-formiat



- 10 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 90 mg (0,44 mmol) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methylamino]-phenylamin (Herstellung siehe internationale Patentanmeldung WO 01/27081) und 99 mg (0,40 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 64 mg (38 % der Theorie)

$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O \times CH_2O_2$ (M= 469,89)

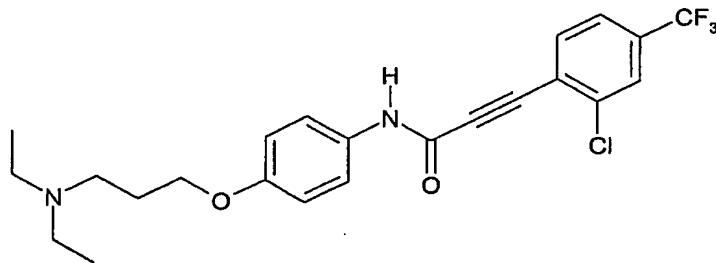
- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.37

- 20 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 67 mg (0,3 mmol) 4-(2-Diethylamino-propoxy)-phenylamin und 75 mg (0,3 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

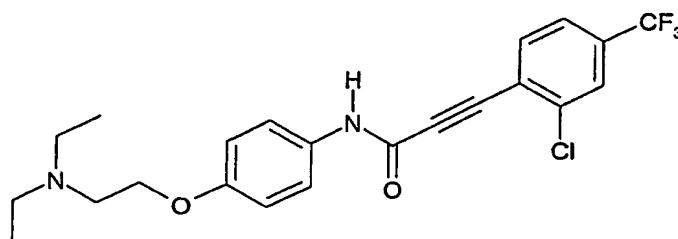
Ausbeute: 71 mg (52 % der Theorie)

- 25 Schmelzpunkt: 172-176 °C

$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 452,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)**5 Beispiel 3.38**

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



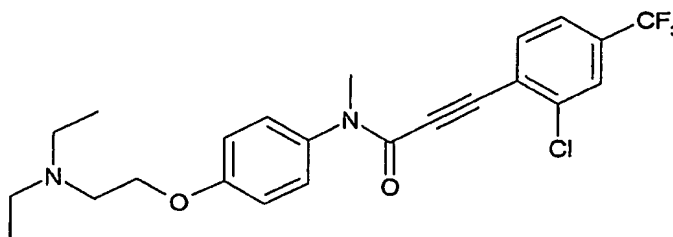
Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 69 mg (0,33 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 75 mg (0,30 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 70 mg (53 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 194-197 °C

C₂₂H₂₂ClF₃N₂O₂ (M= 438,88)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441gef.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)**Beispiel 3.39**

3-(2-Chlor-4-methyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 60 mg (22 % der Theorie)

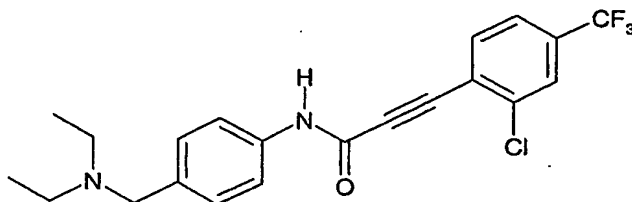
Schmelzpunkt: 135-138 °C

C₂₃H₂₄ClF₃N₂O₂ (M= 452,90)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.40

5 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-amid



Hergestell analog Beispiel 2.3.f aus 4-Diethylaminomethyl-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 72 mg (59 % der Theorie)

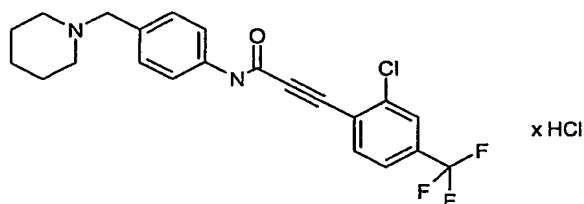
10 C₂₁H₂₀ClF₃N₂O (M= 408,85)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 409/411

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 409/411

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

15 **Beispiel 3.41** 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)propinsäure(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid Hydrochlorid



Hergestell analog Beispiel 2.3.f aus 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 170 mg (40 % der Theorie)

20 C₂₂H₂₀ClF₃N₂O (M= 420,86)

Schmelzpunkt: 193-195 °C

ber.: Molpeak (M-H)⁺: 419/421(Cl)

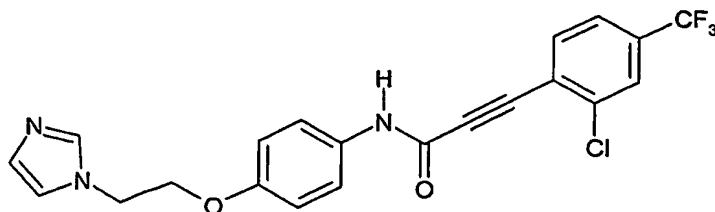
gef.: Molpeak (M-H)⁺: 419/421 (Cl)

R_f-Wert: 0,5(Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

25

Beispiel 3.42

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

5 Ausbeute: 78 mg (60 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 182-186 °C

$C_{21}H_{15}ClF_3N_3O_2$ (M= 433,82)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

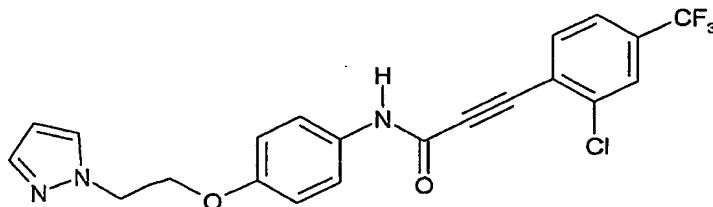
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

R_F-Wert: 0,33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

10

Beispiel 3.43

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-pyrazol-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



15

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Pyrazol-1-yl-ethoxy)-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 56 mg (43 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 120-125 °C

20 $C_{21}H_{15}ClF_3N_3O_2$ (M= 433,82)

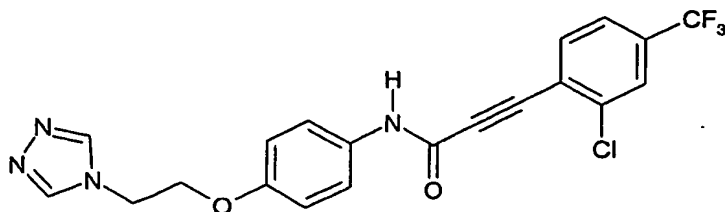
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

25 Beispiel 3.44

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-[1,2,4]triazol-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-[1,2,4]Triazol-4-yl-ethoxy)-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

5 Ausbeute: 51 mg (39,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 223-227 °C

$C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_2$ (M= 434,80)

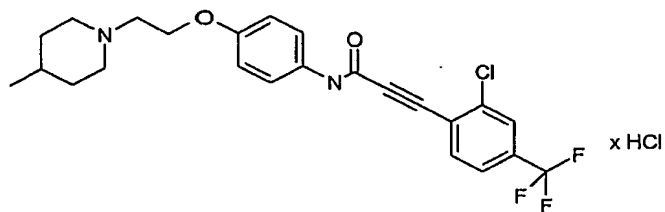
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437

R_F-Wert: 0,31 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

10

Beispiel 3.45 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure {4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid Hydrochlorid



3.45.a. 4-Methyl-1-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-piperidin

15 Zu einer Lösung von 0,54 g (3,83 mmol) 1-Fluor-4-nitrobenzol und 0,6 g (4,2 mmol) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethanol in 10 ml Dimethylformamid werden bei 0°C unter Argonatmosphäre 200 mg (4,2 mmol) Natriumhydrid (55%ig) zugegeben. Das

Reaktionsgemisch wird bei 0°C zwei Stunden nachgerührt und anschließend weitere 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand

20 zwischen Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9:1)

Ausbeute: 700 mg (69 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (M= 264,32)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 265

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 265

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

3.45.b. 4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

Eine Reaktionsmischung aus 680 mg (2,57 mmol) 4-Methyl-1-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-piperidin und 80 mg Palladium (10% auf Kohle) in 10 ml Methanol wird bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff 4,5 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 540 mg (90 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O$ (M= 234,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 235

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 235

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/ammoniak = 90:10:0,1)

3.45.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure {4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid Hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 3.7.c. aus 4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 230 mg (49 % d. Theorie)

$C_{24}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 464,91)*HCl

Schmelzpunkt: 240-245°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467 (Cl)

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen werden folgende Verbindungen hergestellt:

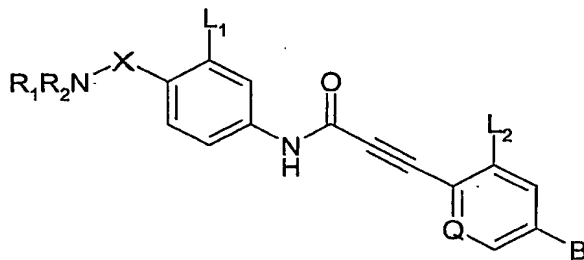
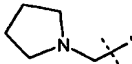
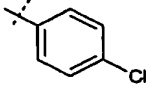
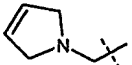
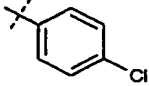
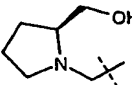
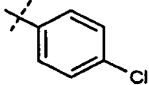
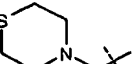
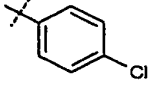
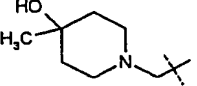
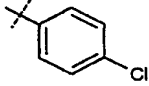
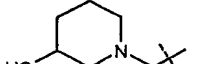
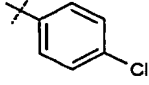
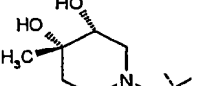
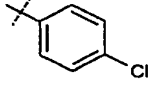
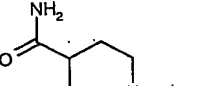
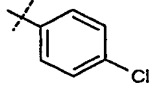
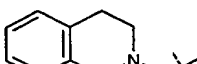
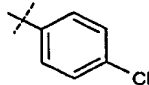
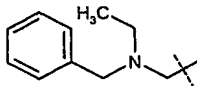
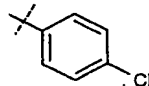
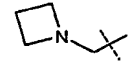
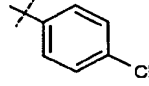
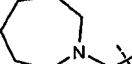
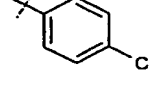
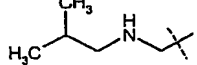
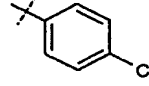
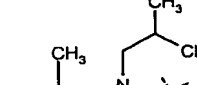
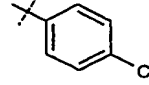
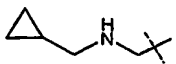
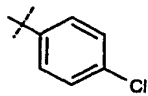
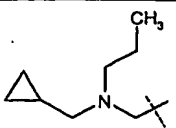
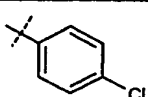
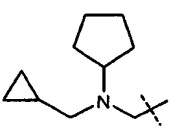
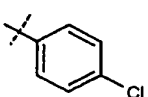
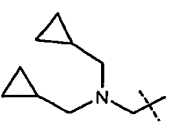
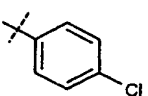
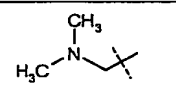
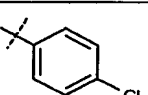
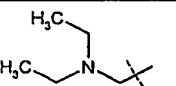
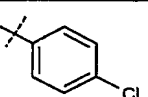
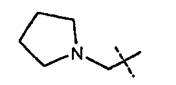
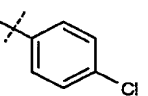
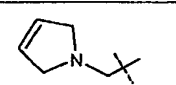
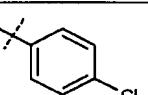
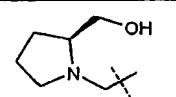
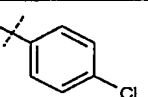
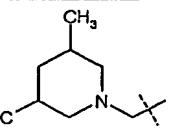
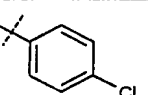
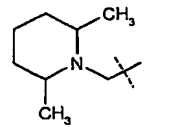
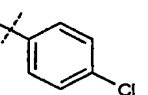
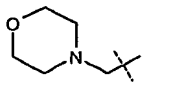
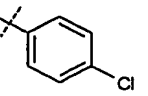
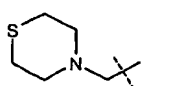
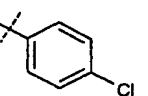
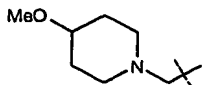
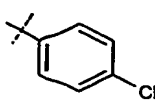
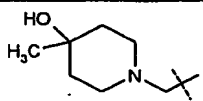
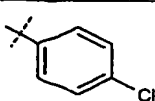
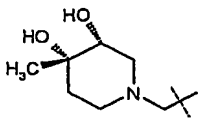
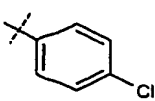
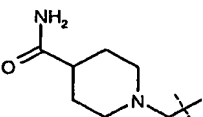
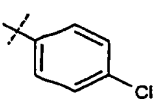
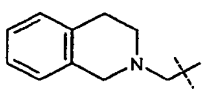
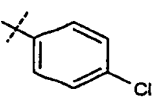
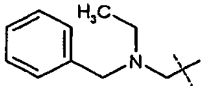
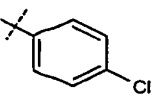
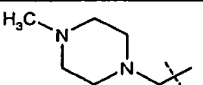
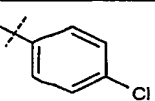
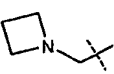
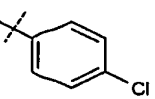
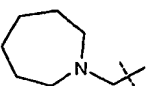
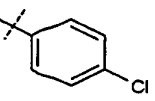
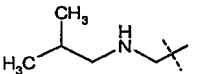
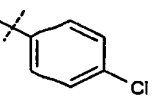
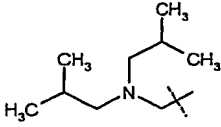
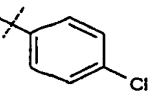
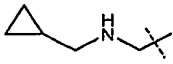
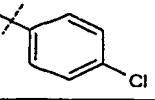
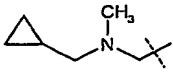
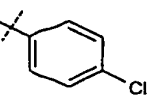


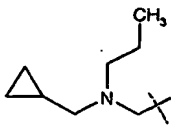
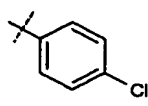
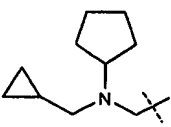
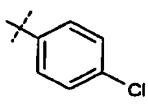
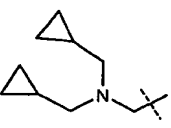
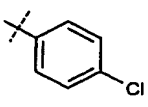
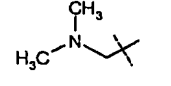
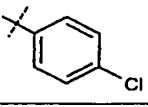
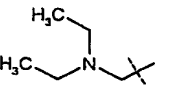
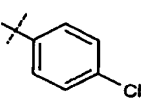
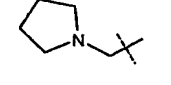
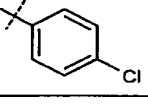
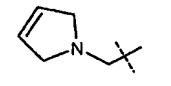
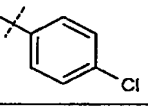
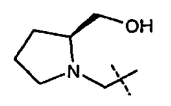
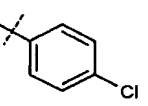
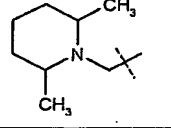
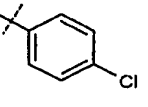
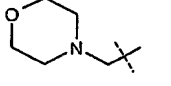
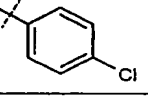
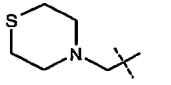
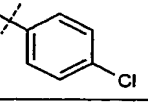
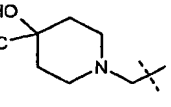
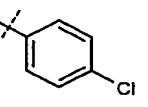
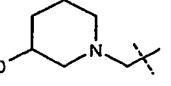
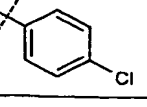
Tabelle 1

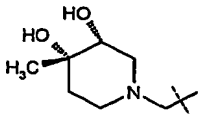
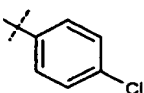
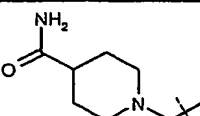
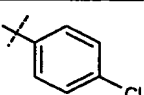
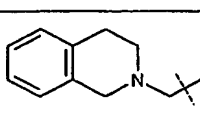
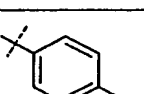
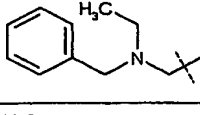
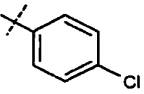
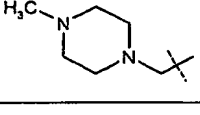
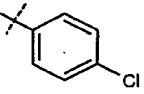
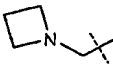
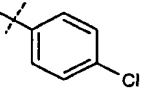
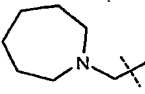
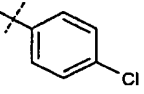
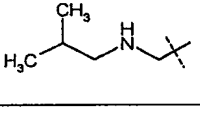
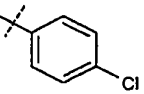
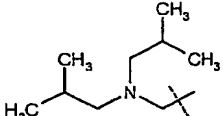
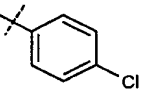
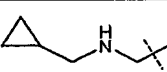
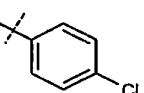
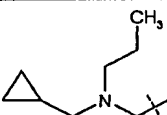
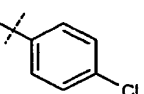
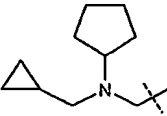
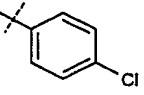
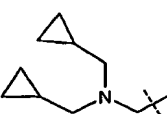
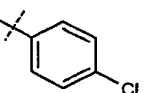
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L1	L2	B	Q
3.52		-H	-H		CH
3.53		-H	-H		CH

3.54		-H	-H		CH
3.55		-H	-H		CH
3.56		-H	-H		CH
3.57		-H	-H		CH
3.58		-H	-H		CH
3.59		-H	-H		CH
3.60		-H	-H		CH
3.61		-H	-H		CH
3.62		-H	-H		CH
3.63		-H	-H		CH
3.64		-H	-H		CH
3.65		-H	-H		CH
3.66		-H	-H		CH
3.67		-H	-H		CH

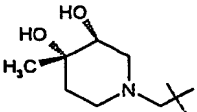
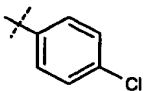
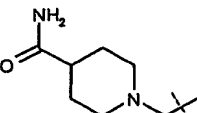
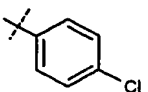
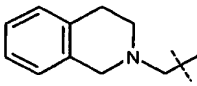
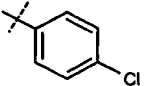
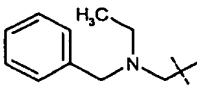
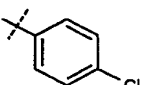
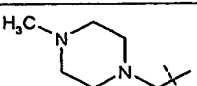
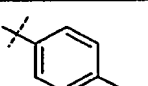
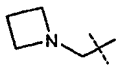
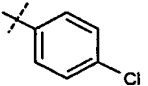
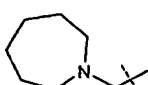
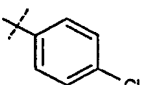
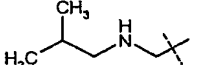
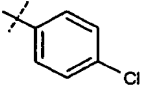
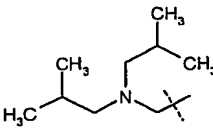
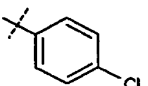
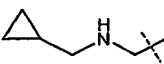
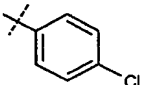
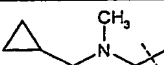
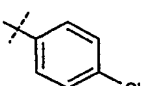
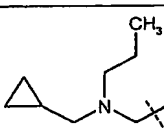
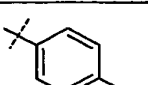
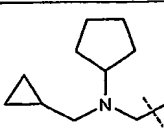
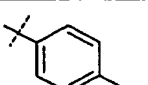
3.68		-H	-H		CH
3.69		-H	-H		CH
3.70		-H	-H		CH
3.71		-H	-H		CH
3.72		-Cl	-H		CH
3.73		-Cl	-H		CH
3.74		-Cl	-H		CH
3.75		-Cl	-H		CH
3.76		-Cl	-H		CH
3.78		-Cl	-H		CH
3.79		-Cl	-H		CH
3.80		-Cl	-H		CH
3.81		-Cl	-H		CH

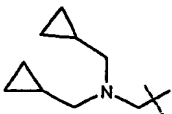
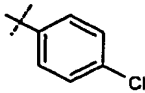
3.82		-Cl	-H		CH
3.83		-Cl	-H		CH
3.84		-Cl	-H		CH
3.85		-Cl	-H		CH
3.86		-Cl	-H		CH
3.87		-Cl	-H		CH
3.88		-Cl	-H		CH
3.89		-Cl	-H		CH
3.90		-Cl	-H		CH
3.91		-Cl	-H		CH
3.92		-Cl	-H		CH
3.93		-Cl	-H		CH
3.94		-Cl	-H		CH

3.95		-Cl	-H		CH
3.96		-Cl	-H		CH
3.97		-Cl	-H		CH
3.98		-H	-H		N
3.99		-H	-H		N
3.100		-H	-H		N
3.101		-H	-H		N
3.102		-H	-H		N
3.103		-H	-H		N
3.104		-H	-H		N
3.105		-H	-H		N
3.106		-H	-H		N
3.108		-H	-H		N

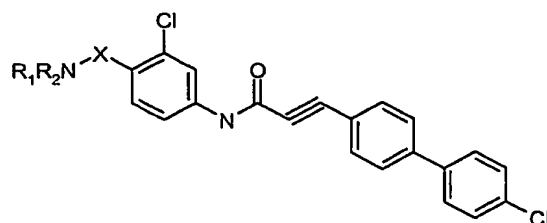
3.109		-H	-H		Z
3.110		-H	-H		Z
3.111		-H	-H		Z
3.112		-H	-H		Z
3.113		-H	-H		Z
3.114		-H	-H		Z
3.115		-H	-H		Z
3.116		-H	-H		Z
3.117		-H	-H		Z
3.118		-H	-H		Z
3.119		-H	-H		Z
3.120		-H	-H		Z
3.121		-H	-H		Z

3.122		-Cl	-H		N
3.123		-Cl	-H		N
3.124		-Cl	-H		N
3.125		-Cl	-H		N
3.126		-Cl	-H		N
3.127		-Cl	-H		N
3.128		-Cl	-H		N
3.129		-Cl	-H		N
3.130		-Cl	-H		N
3.131		-Cl	-H		N
3.132		-Cl	-H		N
3.133		-Cl	-H		N
3.134		-Cl	-H		N
3.135		-Cl	-H		N

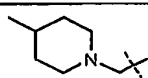
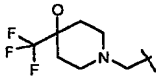
3.136		-Cl	-H		N
3.137		-Cl	-H		N
3.138		-Cl	-H		N
3.139		-Cl	-H		N
3.140		-Cl	-H		N
3.141		-Cl	-H		N
3.142		-Cl	-H		N
3.143		-Cl	-H		N
3.144		-Cl	-H		N
3.145		-Cl	-H		N
3.146		-Cl	-H		N
3.147		-Cl	-H		N
3.148		-Cl	-H		N

3.149		-Cl	-H		N
-------	---	-----	----	---	---

Analog Beispiel 3.20 werden folgende Verbindungen hergestellt:



5

Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
3.166		3.7.b	C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O	477/79/81 (Cl ₂) [M+H] ⁺	160- 164	0,8 (B)
3.167		3.7.b	C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ F ₃ ⁻ N ₂ O ₂	547/49/51 (Cl ₂) [M+H] ⁺	128- 132	0,5 (A)

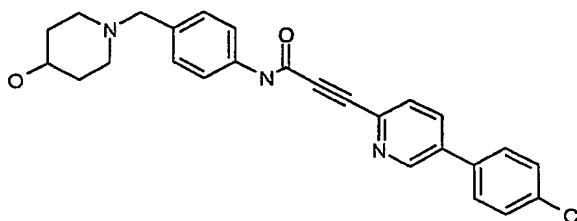
R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 90:10)

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

10

Beispiel 3.168:

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure-[4-(4-hydroxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid



15

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus [5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure und 4-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-phenylamin. Die Abspaltung der

Silylgruppe erfolgt durch Zugabe Tetrabutylammoniumfluorid zu einer Lösung des Silylethers in THF.

Ausbeute: 0,25 g (43 % d. Theorie)

5 Schmelzpunkt: 186-190 °C

$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 445,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448

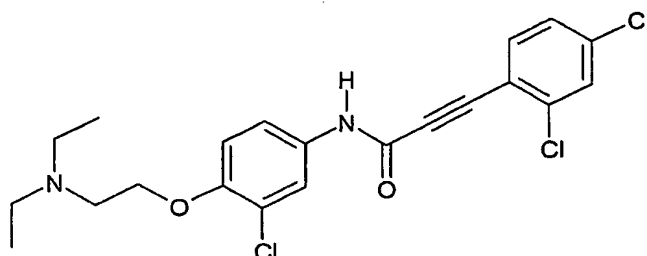
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

10

Beispiel 4.1:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



15 4.1.a. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 35 g (0,202 mol) 2-Chlor-4-nitro-phenol in 350 ml DMF werden 112 g (0,81 mol) Kaliumcarbonat zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 35 g (0,203 mol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-aminhydrochlorid versetzt und drei Stunden bei 80 °C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der

20 Rückstand auf 1000 ml Wasser gegossen und diese Mischung dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 49,6 g (90 % d. Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272,73)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 273

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 273

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

4.1.b. [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in

30 Methanol in einer Reaktionszeit von 4,5 Stunden.

Ausbeute: 36,12 g (81,8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242,75)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

5 4.1.c. (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid

Eine Reaktionsmischung aus 0,34 g (1,58 mmol) (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure und 0,14 ml (1,9 mmol) Thionylchlorid in 15 ml absolutem Toluol wird drei Stunden bei 70 °C gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird in absolutem Toluol aufgenommen und die Lösung bis zur Trockne eingeeengt. Dieser Vorgang wird anschließend noch einmal wiederholt und der Rückstand roh weiter umgesetzt.

4.1.d. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

0,37 g (1,58 mmol) (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid werden in 15 ml absolutem Toluol gelöst und unter Eiskühlung mit 0,77 g (3,16 mmol) [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-

diethyl-amin, gelöst in 10 ml absolutem Toluol, versetzt und vier Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester und verdünnter wässriger Ammoniaklösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol= 9:1). Das erhaltene

Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,21 g (30,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 98-100°C

C₂₁H₂₁Cl₃N₂O₂ (M= 439,77)

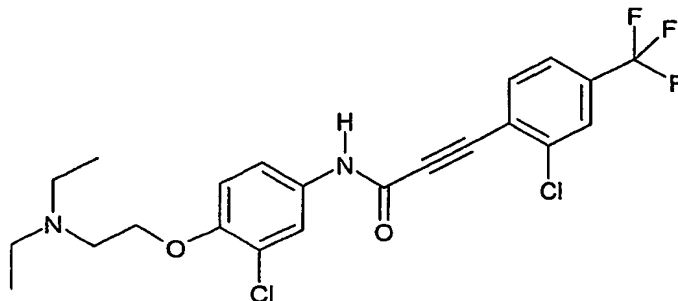
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 4.2:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.2.a. (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 4.1.c aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure. Die

5 Verbindung wird roh weiter umgesetzt.

4.2.b. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 4.1.d aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäurechlorid und

10 [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,26 g (27,5 % d. Theorie)

$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 473,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475

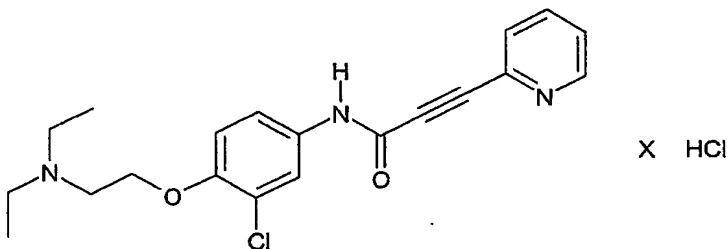
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

15

Beispiel 4.3:

3-Pyridin-2-yl-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



20 4.3.a. Pyridin-2-yl-propinsäure

Zu einer Lösung von 1 g (9,7 mmol) 2-Ethynylpyridin in 30 ml absolutem THF werden bei -10 °C 6,3 ml n-Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) zugetropft und 30 Minuten gerührt. Bei -78 °C wird portionsweise Trockeneis zugesetzt und man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand unter Eiskühlung in 10 ml 1N Salzsäure aufgenommen. Der Niederschlag

25

wird abfiltriert, mit Isopropanol und Diethylether gespült und im Vakuumtrockenschrank bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,6 g (42 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 130°C

5 $C_8H_5NO_2$ (M= 147,13)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 148

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 148

4.3.b. 3-Pyridin-2-yl-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

10 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus Pyridin-2-yl-propinsäure und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,37 g (53,3 % d. Theorie)

$C_{20}H_{22}ClN_3O_2 \times HCl$ (M= 408,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 372/374

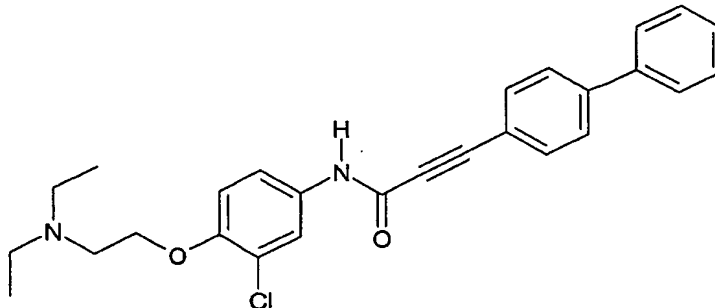
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 372/374

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

15

Beispiel 4.4:

3-Biphenyl-4-yl-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



20

4.4.a. 3-Biphenyl-4-yl-2,3-dibrom-propioncarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 3.4.a aus 3-Biphenyl-4-yl-acrylsäure.

Ausbeute: 5 g (91,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 200-203°C

25 $C_{15}H_{12}Br_2O_2$ (M= 384,07)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

4.4.b. Biphenyl-4-yl-propinsäure

Hergestellt analog Beispiel 3.4.b aus 3-Biphenyl-4-yl-2,3-dibrom-propioncarbonsäure.

30 Ausbeute: 2,8 g (96,8 % d. Theorie)

$C_{15}H_{10}O_2$ (M= 222,24)

Schmelzpunkt: 170°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

5

4.4.c. Biphenyl-4-yl-propinsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 4.1.c aus Biphenyl-4-yl-propinsäure. Die Verbindung wird roh weiter umgesetzt.

10 4.4.d. 3-Biphenyl-4-yl-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 4.1.d aus Biphenyl-4-yl-propinsäurechlorid und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,28 g (31,3 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 105-108°C

15 $C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 446,98)

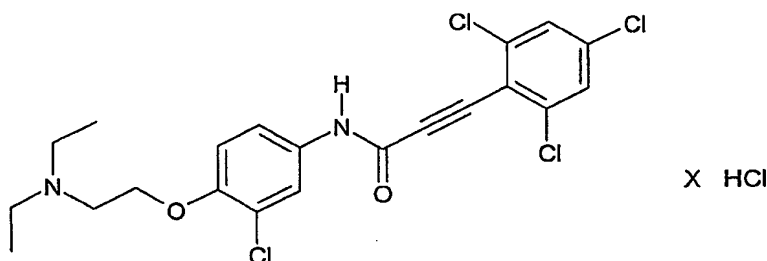
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

20 **Beispiel 4.5:**

3-(2,4,6-Trichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



25 4.5.a. Triphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylethynyl)-silan

In einer Argonatmosphäre werden 9 g (34,6 mmol) 1-Brom-2,4,6-trichlorbenzol, 9,8 g (34,45 mmol) Triphenylsilylacetylen und 15 ml Triethylamin in 100 ml absolutem Dioxan gelöst und bei 90 °C mit 0,2 g (1,04 mmol) Kupfer(I)iodid und 1,2 g (1,04 mmol)

30 Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium versetzt und 20 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens:

Petrolether/ Toluol= 5:1). Das Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuumtrockenschrank bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 6,9 g (43 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 115-120°C

5 C26H17Cl3Si (M= 463,87)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465/467/469

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465/467/469

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/ Toluol= 4:1)

10 4.5.b. 1,3,5-Trichlor-2-ethinyl-benzol

Eine Reaktionsmischung aus 5 g (10,8 mmol) Triphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylethynyl)-silan und 4,2 g (16,2 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid in 50 ml absolutem THF wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether und Wasser aufgenommen und extrahiert. Die organische Phase wird über

15 Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/ Toluol= 9:1).

Ausbeute: 0,46 g (20,7 % d. Theorie)

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/ Toluol= 9:1)

20 4.5.c. (2,4,6-Trichlor-phenyl)-propinsäure

Hergestellt analog Beispiel 4.3.a aus Triphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylethynyl)-silan und Trockeneis.

Ausbeute: 3,3 g (77,7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 170-175°C

25 C9H3Cl3O2 (M= 249,48)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249/251/253 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249/251/253

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 50:10:1)

30 4.5.d. 3-(2,4,6-Trichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus (2,4,6-Trichlor-phenyl)-propinsäure und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,72 g (82,9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 188-191°C

35 C21H20Cl4N2O2 X HCl (M= 510,67)

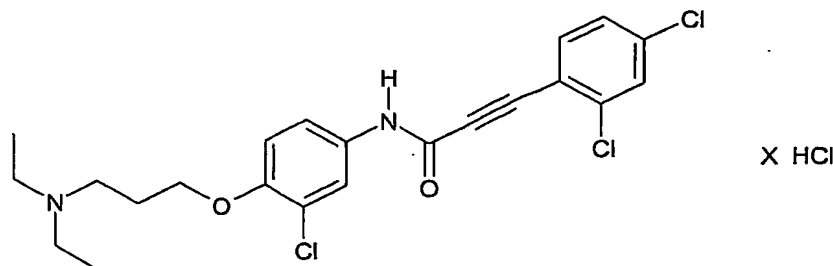
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475/477/479/481

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475/477/479/481

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak= 90:10:0,1)

Beispiel 4.6:

- 5 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



4.6.a. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin

- 10 Zu einer Lösung von 5,3 g (30 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol und 4,3 g (33 mmol) 3-Diethylaminopropan-1-ol in 50 ml DMF werden bei 0 °C 1,6 g (33 mmol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) zugesetzt und zwei Stunden gerührt. Im Anschluss wird auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über
- 15 Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak= 9:1:0,1).

Ausbeute: 8 g (93 % d. Theorie)

C₁₃H₁₉ClN₂O₃ (M= 286,76)

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

20

4.6.b. [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin in Methanol in einer Reaktionszeit von 8 Stunden.

Ausbeute: 6,7 g (93,5 % d. Theorie)

- 25 C₁₃H₂₁ClN₂O (M= 256,77)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

- 30 4.6.c. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 3.4.c aus [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure

Ausbeute: 0,62 g (84,3 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 180-185°C

5 $C_{22}H_{23}Cl_3N_2O_2 \times HCl$ (M= 490,26)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457/459

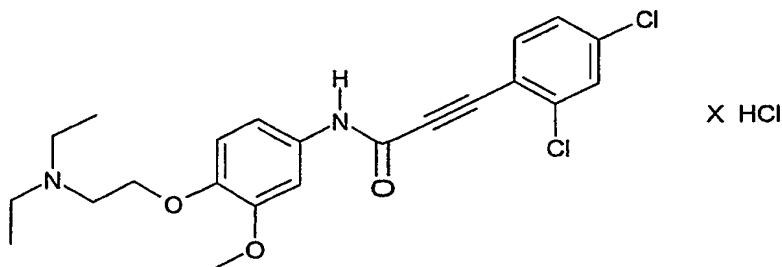
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457/459

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

10

Beispiel 4.7:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



15 4.7.a. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid und [2-(2-Methoxy-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,25 g (31,2 % d. Theorie)

20 Schmelzpunkt: 205-207°C

$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_3 \times HCl$ (M= 471,81)

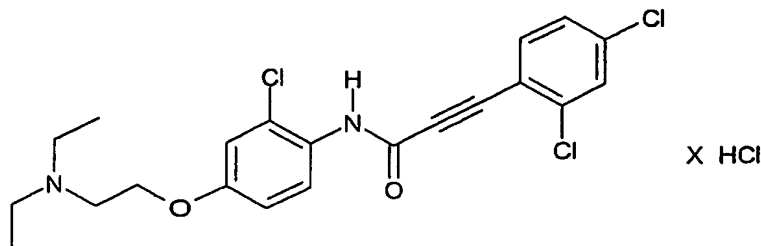
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437/439 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437/439

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

25

Beispiel 4.8:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[2-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.8.a. [2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 4.1.a aus 3-Chlor-4-nitro-phenol und (2-Chlor-ethyl)-diethyl-aminhydrochlorid.

Ausbeute: 1,25 g (79,5 % d. Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

4.8.b. [2-(3-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus [2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in Essigsäureethylester.

Ausbeute: 1,05 g (95,4 % d. Theorie)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242,75)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

4.8.c. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[2-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid und [2-(3-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,53 g (65,5 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 128-130°C

$C_{21}H_{21}Cl_3N_2O_2 \times HCl$ (M= 476,23)

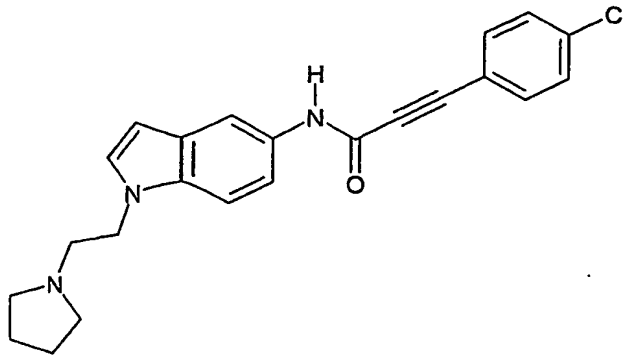
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

Beispiel 4.9:

3-(4-Chlor-phenyl)-propinsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid



4.9.a. 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

Eine Reaktionsmischung aus 16,22 g (0,1 mol) 5-Nitroindol, 35 g (0,205 mol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid und 51 g (0,369 mol) Kaliumcarbonat in 500 ml DMF wird 48

5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 25 g (96,3 % d. Theorie)

C₁₄H₁₇N₃O₂ (M= 259,31)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

4.9.b. 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

15 Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol in THF als Solvens.

Ausbeute: 0,83 g (93,9 % d. Theorie)

C₁₄H₁₉N₃ (M= 229,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 230 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 230

20 Rf-Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

4.9.c. 3-(4-Chlor-phenyl)-propionsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol und (4-Chlor-phenyl)-propinsäure in THF als Lösungsmittel.

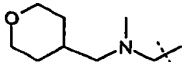
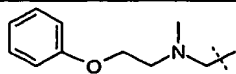
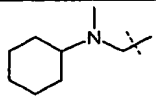
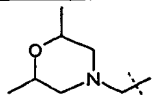
25 Ausbeute: 186 mg (47,5 % d. Theorie)

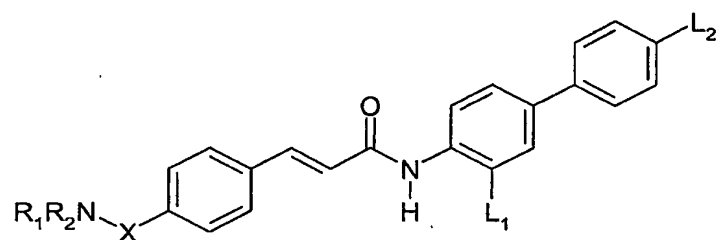
C₂₃H₂₂ClN₃O (M= 391,90)

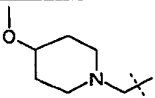
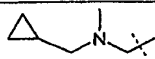
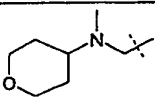
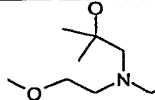
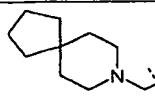
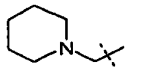
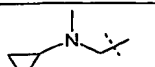
Schmelzpunkt: 135-144°C

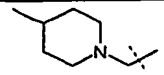
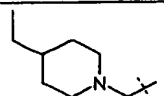
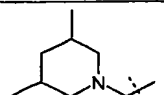
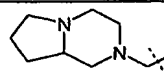
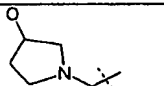
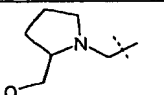
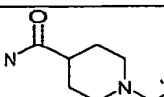
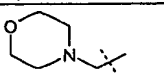
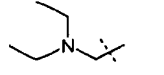
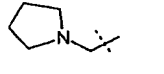
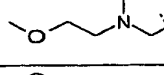
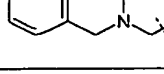
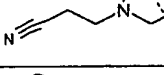
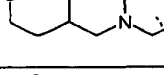
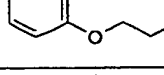
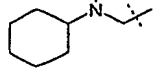
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 393/394 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 393/394

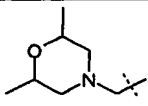
R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

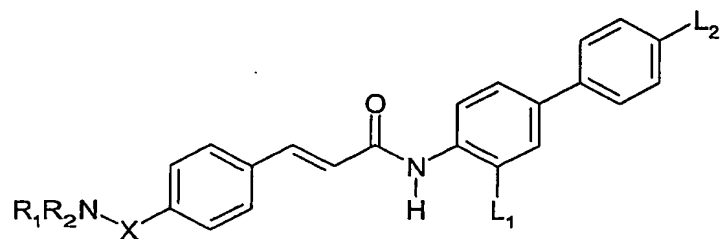
5.63		F	Cl
5.64		F	Cl
5.65		F	Cl
5.66		F	Cl

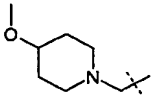
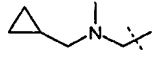
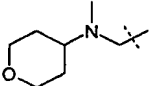
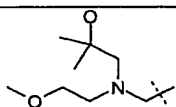
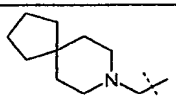
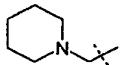
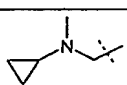
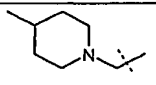
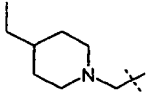
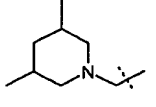


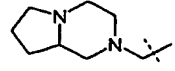
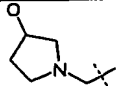
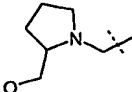
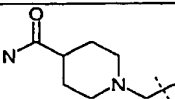
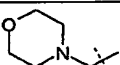
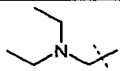
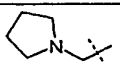
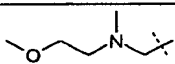
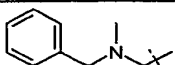
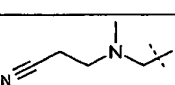
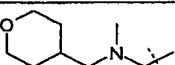
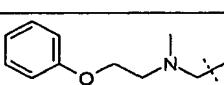
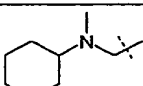
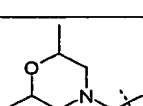
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L1	L2
5.67		H	CF ₃
5.68		H	CF ₃
5.69		H	CF ₃
5.70		H	CF ₃
5.71		H	CF ₃
5.72		H	CF ₃
5.73		H	CF ₃

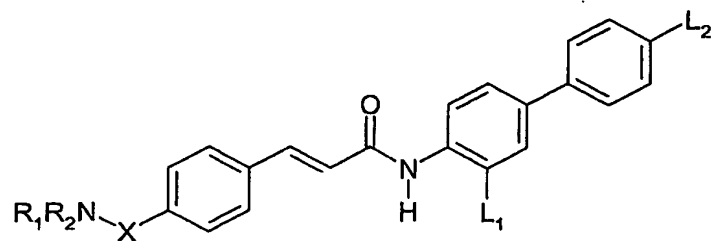
5.74		H	CF ₃
5.75		H	CF ₃
5.76		H	CF ₃
5.77		H	CF ₃
5.78		H	CF ₃
5.79		H	CF ₃
5.80		H	CF ₃
5.81		H	CF ₃
5.82		H	CF ₃
5.83		H	CF ₃
5.84		H	CF ₃
5.85		H	CF ₃
5.86		H	CF ₃
5.87		H	CF ₃
5.88		H	CF ₃
5.89		H	CF ₃

5.90		H	CF ₃
------	---	---	-----------------

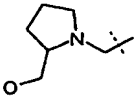
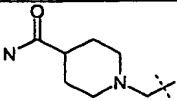
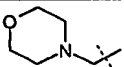
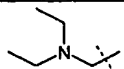
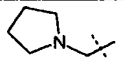
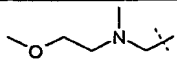
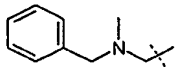
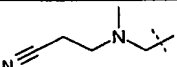
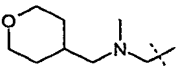
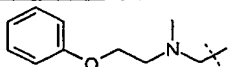
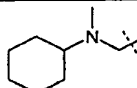
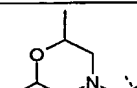


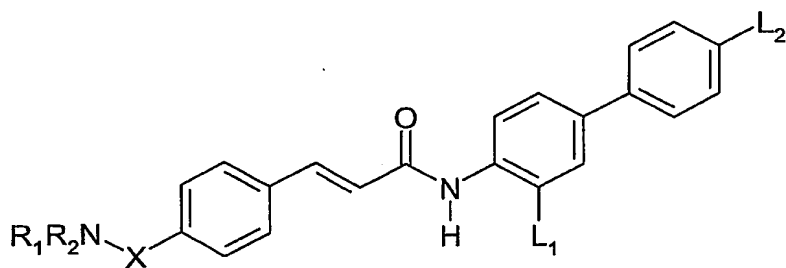
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.91		H	Me
5.92		H	Me
5.93		H	Me
5.94		H	Me
5.95		H	Me
5.96		H	Me
5.97		H	Me
5.98		H	Me
5.99		H	Me
5.100		H	Me

5.101		H	Me
5.102		H	Me
5.103		H	Me
5.104		H	Me
5.105		H	Me
5.106		H	Me
5.107		H	Me
5.108		H	Me
5.109		H	Me
5.110		H	Me
5.111		H	Me
5.112		H	Me
5.113		H	Me
5.114		H	Me

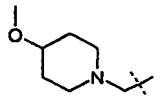
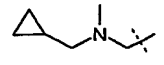
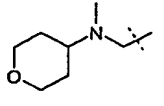
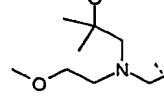
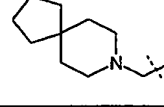
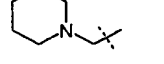
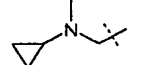
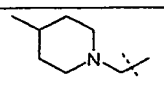
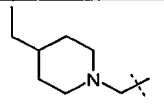
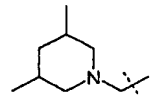
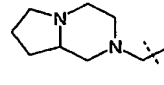
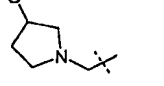
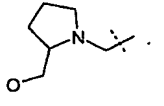
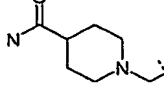
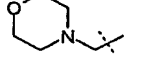


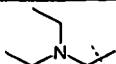
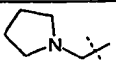
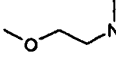
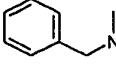
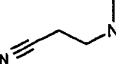
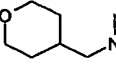
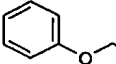
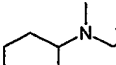
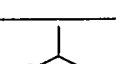
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.115		H	F
5.116		H	F
5.117		H	F
5.118		H	F
5.119		H	F
5.120		H	F
5.121		H	F
5.122		H	F
5.123		H	F
5.124		H	F
5.125		H	F
5.126		H	F

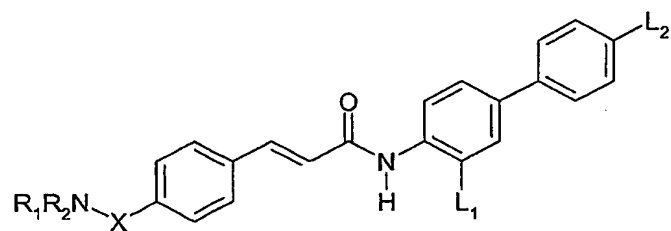
5.127		H	F
5.128		H	F
5.129		H	F
5.130		H	F
5.131		H	F
5.132		H	F
5.133		H	F
5.134		H	F
5.135		H	F
5.136		H	F
5.137		H	F
5.138		H	F

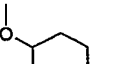
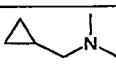
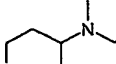



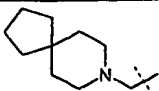
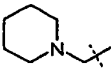
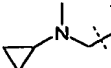
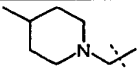
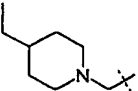
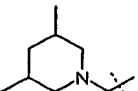
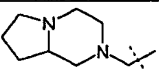
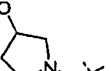
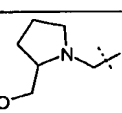
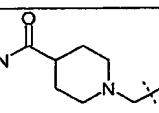
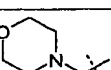
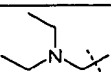
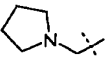
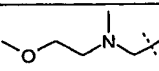
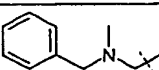
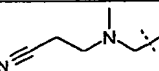
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
----------	-------------	-------	-------

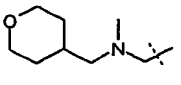
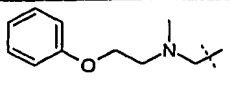
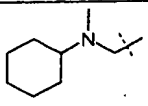
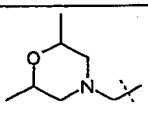
5.139		F	CF ₃
5.140		F	CF ₃
5.141		F	CF ₃
5.142		F	CF ₃
5.143		F	CF ₃
5.144		F	CF ₃
5.145		F	CF ₃
5.146		F	CF ₃
5.147		F	CF ₃
5.148		F	CF ₃
5.149		F	CF ₃
5.150		F	CF ₃
5.151		F	CF ₃
5.152		F	CF ₃
5.153		F	CF ₃

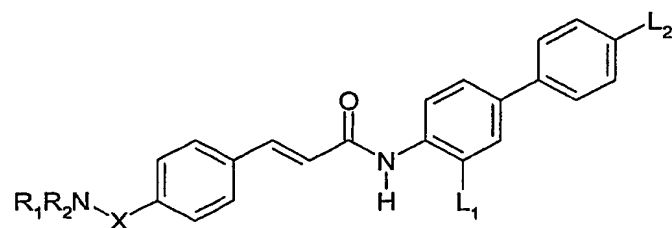
5.154		F	CF ₃
5.155		F	CF ₃
5.156		F	CF ₃
5.157		F	CF ₃
5.158		F	CF ₃
5.159		F	CF ₃
5.160		F	CF ₃
5.161		F	CF ₃
5.162		F	CF ₃

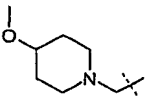
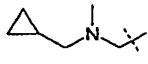
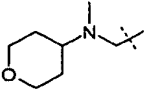
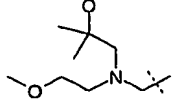
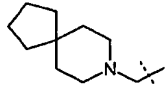
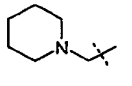
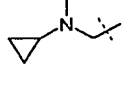
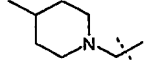


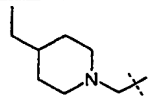
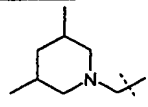
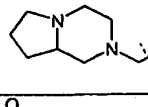
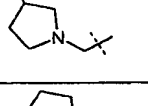
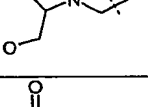
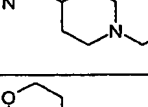
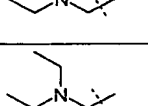
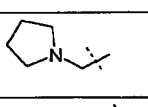
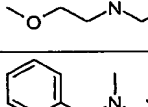
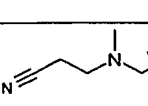
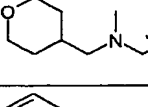
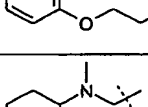
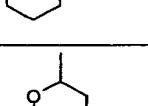
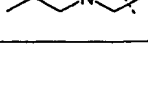

Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.163		F	Me
5.164		F	Me
5.165		F	Me
5.166		F	Me

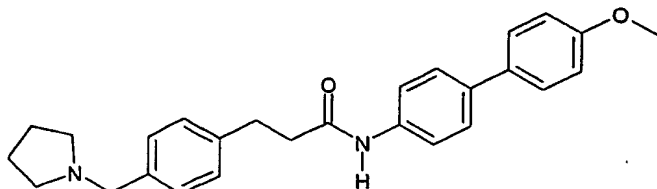
5.167		F	Me
5.168		F	Me
5.169		F	Me
5.170		F	Me
5.171		F	Me
5.172		F	Me
5.173		F	Me
5.174		F	Me
5.175		F	Me
5.176		F	Me
5.177		F	Me
5.178		F	Me
5.179		F	Me
5.180		F	Me
5.181		F	Me
5.182		F	Me

5.183		F	Me
5.184		F	Me
5.185		F	Me
5.186		F	Me



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.187		F	F
5.188		F	F
5.189		F	F
5.190		F	F
5.191		F	F
5.192		F	F
5.193		F	F
5.194		F	F

5.195		F	F
5.196		F	F
5.197		F	F
5.198		F	F
5.199		F	F
5.200		F	F
5.201		F	F
5.202		F	F
5.203		F	F
5.204		F	F
5.205		F	F
5.206		F	F
5.207		F	F
5.208		F	F
5.209		F	F
5.210		F	F

Beispiel 6.1:*N*-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid

Eine Reaktionsmischung aus 60 mg (0,14 mmol) (E)-*N*-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid und 10 mg Raney-Nickel in 30 ml Methanol wird vier Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 56 mg (93,2% d. Theorie)

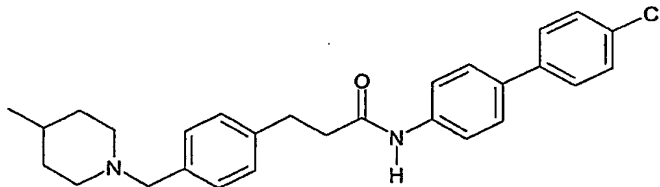
Schmelzpunkt: 185-188 °C

C₂₇H₃₀N₂O₂ (M= 414,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415

R_F-Wert: 0.29 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 6.2:*N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid

Eine Reaktionsmischung aus 80 mg (0,18 mmol) (E)-*N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid und 20 mg Raney-Nickel in 15 ml Essigsäureethylester und 15 ml Methanol wird eine Stunde bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockne eingedampft und mit Diisopropylether verrührt.

Ausbeute: 40 mg (49,7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 150-151 °C

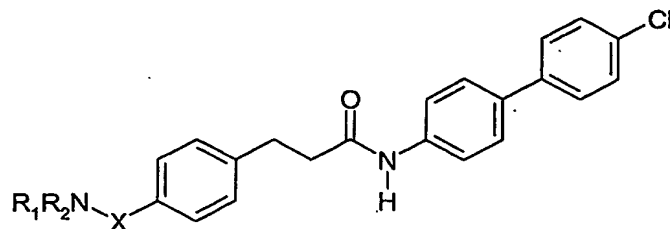
C₂₈H₃₁ClN₂O (M= 447,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

Analog Beispiel 6.2. werden folgende Verbindungen hergestellt:



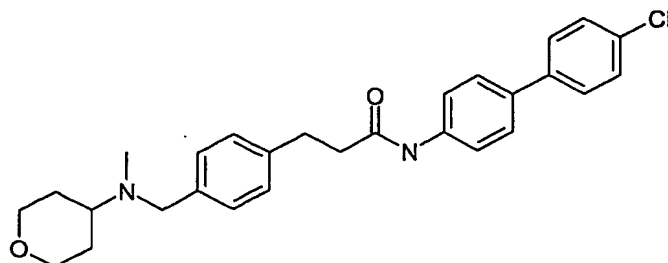
Bsp.	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f - Wert
6.3		5.4	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	143- 144	0,4 (A)
6.4		5.5	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	435/437 [M+H] ⁺	193- 194	
6.5		5.6	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	476/478 [M+H] ⁺	240- 241	
6.6		5.8	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	185- 186	0,1 (A)
6.7		5.9	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	435/437 [M+H] ⁺	171- 172	0,14 (A)
6.8		5.10	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	449/451 [M+H] ⁺	156- 157	0,2 (A)
6.9		5.11	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	192	0,25 (B)
6.10		5.12	C ₂₇ H ₃₀ ClN ₃ O	448/450 [M+H] ⁺	172	0,2 (B)
6.11		5.13	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O	419 [M+H] ⁺	183- 184	0,25 (B)

5 R_f-Wert: A, B wie zuvor angegeben

C= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20/1/0,1)

Beispiel 6.12:

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-([methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-methyl)-phenyl)-propionamid



- 5 Eine Reaktionsmischung aus 60 mg (0,13 mmol) (E)-*N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-([methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-methyl)-phenyl)-acrylamid und 20 mg Raney-Nickel in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid wird drei Stunden bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak
- 10 20/1/0,1)

Ausbeute: 22 mg (29 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 167-173 °C

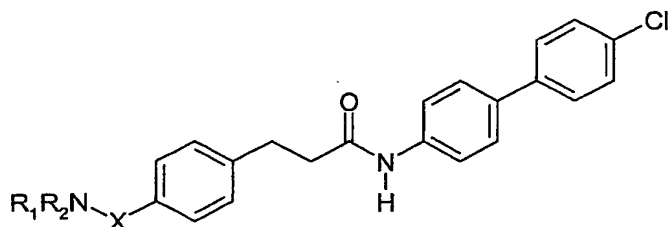
C₂₈H₃₁ClN₂O₂ (M= 463,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463/65 (Cl)

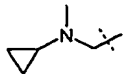
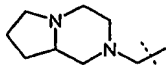
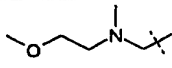
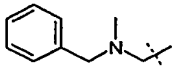
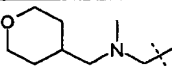
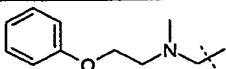
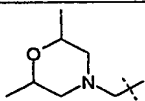
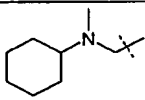
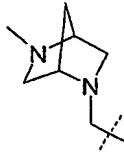
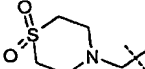
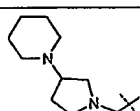
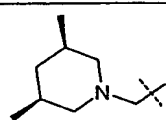
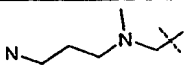
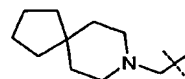
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/65 (Cl)

15

Analog Beispiel 6.12. werden folgende Verbindungen hergestellt:

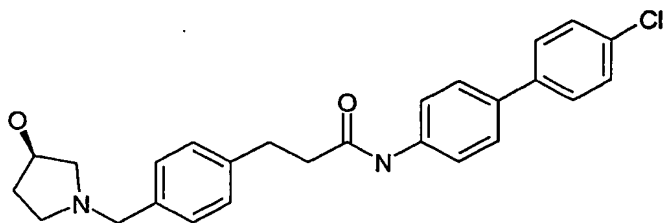


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]
6.13		5.17	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O	433/35 (Cl) [M+H] ⁺	156
6.14		5.27	C ₂₉ H ₃₅ ClN ₂ O ₃	495/97 (Cl) [M+H] ⁺	108- 109

6.15		5.22	$C_{26}H_{27}ClN_2O$	418/20 (Cl) [M+H] ⁺	191- 192
6.16		5.16	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/76 (Cl) [M+H] ⁺	177
6.17		5.14	$C_{26}H_{29}ClN_2O_2$	437/39 (Cl) [M+H] ⁺	138
6.18		5.18	$C_{30}H_{28}ClN_2O$	469/71 (Cl) [M+H] ⁺	174- 175
6.19		5.19	$C_{29}H_{33}ClN_2O_2$	477/79 (Cl) [M+H] ⁺	162- 163
6.20		5.20	$C_{31}H_{31}ClN_2O_2$	499/501 (Cl) [M+H] ⁺	122- 124
6.21		5.23	$C_{28}H_{31}ClN_2O_2$	463/65 (Cl) [M+H] ⁺	158,5- 160,5
6.22		5.21	$C_{29}H_{33}ClN_2O$	461/63 (Cl) [M+H] ⁺	201- 204
6.23		5.15	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/62 (Cl) [M+H] ⁺	143- 144
6.24		5.24	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3S$	483/85 (Cl) [M+H] ⁺	198- 201
6.25		5.28	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/04 (Cl) [M+H] ⁺	168,8
6.26		5.3.c	$C_{29}H_{33}ClN_2O$	461/63 (Cl) [M+H] ⁺	164- 169
6.27		5.26	$C_{26}H_{30}ClN_3O$	436/38 (Cl) [M+H] ⁺	165
6.28		5.25	$C_{31}H_{35}ClN_2O$	487/89 (Cl) [M+H] ⁺	201,5

Beispiel 6.29

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-((R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid



5

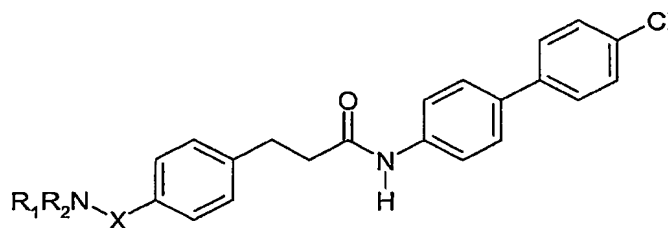
Eine Reaktionsmischung aus 40 mg (0,09 mmol) 3-[4-((R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionsäure(4'-chlor-biphenyl-4-yl)amid und 10 mg Raney-Nickel in 10 ml N,N-Dimethylformamid wird drei Stunden bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 15/1/0,1)

Ausbeute: 20 mg (50 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 169-170 °C

C₂₆H₂₇ClN₂O₂ (M= 434,96)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/37 (Cl)gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/37 (Cl)

Analog Beispiel 6.29. werden folgende Verbindungen hergestellt:

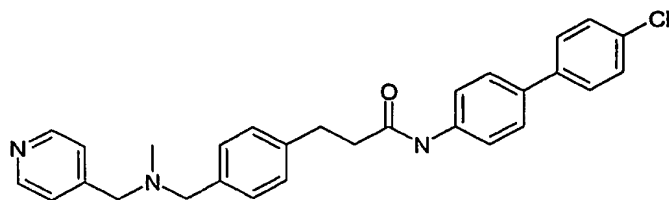


20

Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]
6.30		1.47	C ₃₁ H ₃₁ ClN ₂ O	483/85 (Cl) [M+H] ⁺	137-138
6.31		1.48	C ₃₁ H ₃₁ ClN ₂ O	483/85 (Cl) [M+H] ⁺	133-136

Beispiel 6.32:

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4-[(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionamid



5

6.32.a *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyano-phenyl)-propionamid

Zu einer Reaktionsmischung von 7,5 g (42,81 mmol) 4-Cyano-phenylpropionsäure in 150 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 6 ml (43,04 mmol) Triethylamin und 13,73 g (42,75 mmol) TBTU zugefügt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden weitere 6 ml (43,04 mmol)

10

Triethylamin und 8,72 g (42,83 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-ylamin zugesetzt und 24 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit viel Wasser versetzt und das ausgefallene *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyano-phenyl)-propionamid wird abgesaugt, mit Wasser und zuletzt mit Diisopropylether gewaschen. Der gelbe Feststoff wird bei 50°C und 20 mbar im Vakuumtrockenschrank 6 h getrocknet.

15

Ausbeute: 14,22 g (92 % d. Theorie)

$C_{22}H_{17}ClN_2O$ (M= 360,84)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 361/63 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 361/63 (Cl)

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

20

6.32.b *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-propionamid

Zu einer Reaktionsmischung von 3 g wasserfeuchtem Raney-Nickel und 14,22 g (39,41 mmol) *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyano-phenyl)-propionamid werden 100 ml Ameisensäure gegeben und 20 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt. Das ausgefallene *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-propionamid wird abgesaugt und in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wird zunächst mit 2 molarer Natronlauge, dann mit Wasser und zum Schluß mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat und Aktivkohle getrocknet und vom Solvens abrotiert.

25

30

Ausbeute: 11,7 g (57 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363,84)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/66 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/66 (Cl)

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1:1)

6.32.c *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)-propionamid

Zu einer Reaktionslösung von 11,7 g (22,51 mmol) *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-propionamid in 200 ml Tetrahydrofuran werden zunächst 8 ml Eisessig gegeben und anschließend 15,1 g (67,53 mmol) Natriumtriacetoxymethylborhydrid zugefügt und 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf viel Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Dieser wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. (Eluens: Dichlormethan/Aceton 15/1 bis 10/1)

Ausbeute: 5,46 g (66 % d. Theorie)

$C_{22}H_{20}ClNO_2$ (M= 365,85)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 366/68 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 366/68 (Cl)

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Aceton = 10:1)

6.32.d *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-propionamid

Zu einer Lösung von 2 g (5,47 mmol) *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)-propionamid und 1,56 ml (11,2 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0,43 ml (5,6 mmol) Methansulfonsäurechlorid langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether gerührt und abgesaugt.

Ausbeute: 1,45 g (69 % d. Theorie)

$C_{22}H_{19}Cl_2NO$ (M= 384,3)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 384/86/88 (Cl₂)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 384/86/88 (Cl₂)

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/ Ethanol = 50:1)

6.32.e *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4-[(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionamid

Eine Reaktionsmischung aus 70 mg (0,18 mmol) *N*-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-propionamid, 18 mg (0,15 mmol) Methylpyridin-4-ylmethylamin und 41 mg (0,3 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml Aceton werden 24 Stunden unter Rückfluß geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diisopropylether verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

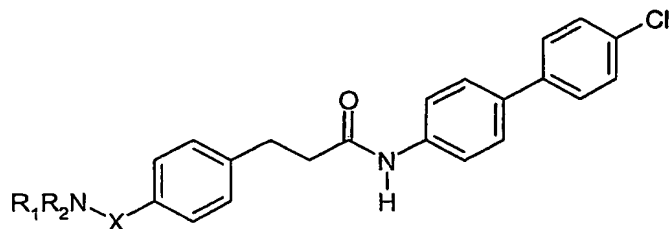
Ausbeute: 52 mg (87 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 102°C

$C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M= 470,01)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 470/72(Cl)gef.: Molpeak (M+H)⁺: 470/72(Cl)

Analog Beispiel 6.32.e werden folgende Verbindungen hergestellt:

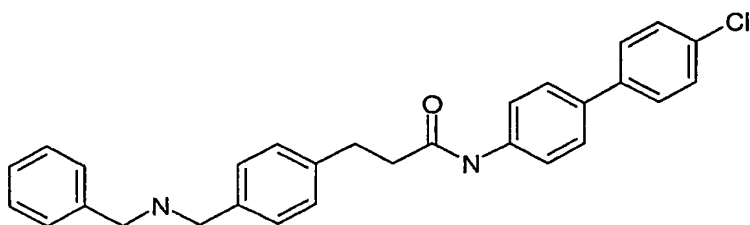


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]
6.33		6.32.d	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O	470/72 (Cl) [M+H] ⁺	168- 169
6.34		6.32.d	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O	470/72 (Cl) [M+H] ⁺	144- 145
6.35		6.32.d	C ₃₀ H ₃₅ ClN ₂ O	475/77 (Cl) [M+H] ⁺	149- 150,5
6.36		6.32.d	C ₂₈ H ₂₈ ClF ₃ N ₂ O ₂	517/19 (Cl) [M+H] ⁺	193
6.37		6.32.d	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O	447/49 (Cl) [M+H] ⁺	182,5- 184

5

Beispiel 6.38.

3-[4-(Benzylamino-methyl)-phenyl]-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propionamid



Eine Reaktionsmischung aus 70 mg (0,18 mmol) N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-propionamid, 16 mg (0,15 mmol) Benzylamin und 41 mg (0,3 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml Aceton werden 24 Stunden unter Rückfluß geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diisopropylether verrieben, abgesaugt und an

10

der Luft getrocknet. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 30/1/0,1)

Ausbeute: 23 mg (40 % d. Theorie)

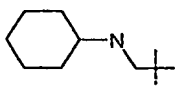
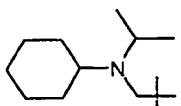
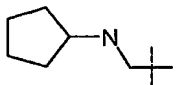
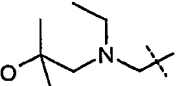
Schmelzpunkt: 176°C

5 $C_{29}H_{27}ClN_2O$ (M= 454,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/57(Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/57(Cl)

Analog Beispiel 6.38 werden folgende Verbindungen hergestellt:

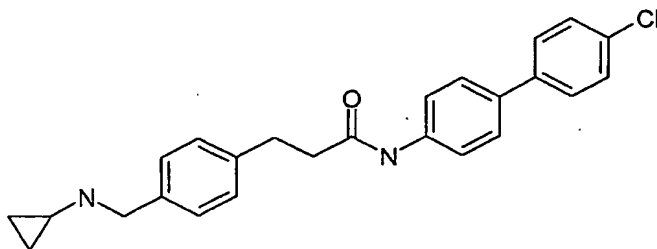
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
6.39		6.32.d	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	447/49 (Cl) [M+H] ⁺	208	
6.40		6.32.d	$C_{31}H_{37}ClN_2O$	489/91 (Cl) [M+H] ⁺	165	
6.41		6.32.d	$C_{27}H_{29}ClN_2O$	432/34 (Cl) [M+H] ⁺	196- 197	
6.42		6.32.d	$C_{28}H_{33}ClN_2O_2$	465/67 (Cl) [M+H] ⁺	135	0,3 (A)

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

10

Beispiel 6.43.

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyclopropylaminomethyl-phenyl)-propionamid Trifluoracetat



Eine Reaktionsmischung aus 70 mg (0,18 mmol) N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-propionamid, 16 mg (0,15 mmol) Cyclopropylamin und 41 mg (0,3 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml Aceton wurden 24 Stunden unter Rückfluß geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diisopropylether verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet. Der Rückstand wird durch

15

Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 30/1/0,1) und anschließend durch Säulenchromatographie an RP-18 (Eluens: Wasser + 0,1% Trifluoressigsäure/Acetonitril + 0,1 % Trifluoressigsäure 100/0 bis 50/50)

Ausbeute: 24 mg (36 % d. Theorie)

5 Schmelzpunkt: 208°C

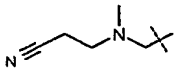
$C_{25}H_{25}ClN_2O \cdot C_2HF_3O_2$ (M= 518,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405/07(Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/07(Cl)

Analog Beispiel 6.43 wurde folgende Verbindung hergestellt:

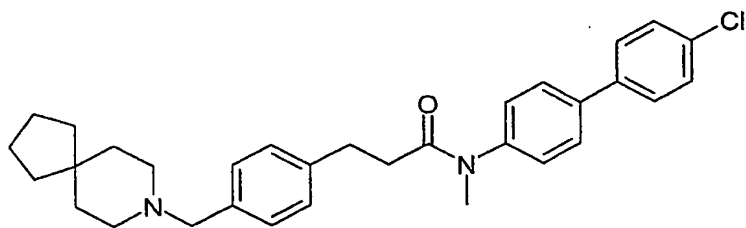
10

Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]
6.44		6.32.d	$C_{26}H_{26}ClN_3O$	432/34 (Cl) [M+H] ⁺	148- 149

Beispiel: 6.45

3-[4-(8-Aza-spiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-phenyl]-N-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-N-methyl-propionamid

15



Hergestellt analog Beispiel 6.29 aus 3-[4-(8-Aza-spiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-phenyl]-propionsäure(4'-chlor-biphenyl-4-yl)methyl-amid

20

Ausbeute: 43 mg (86 % d. Theorie)

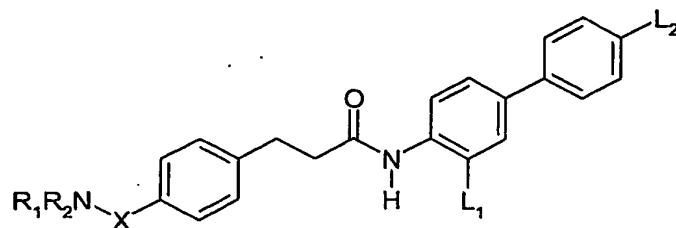
Schmelzpunkt: 119°C

$C_{32}H_{37}ClN_2O$ (M= 501,10)

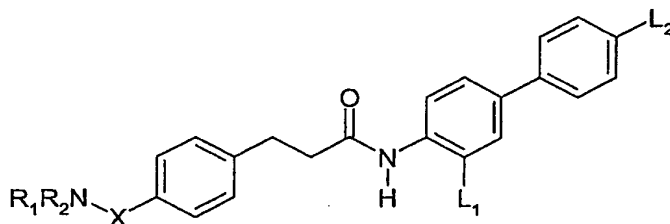
25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 501/07(Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 501/03(Cl)

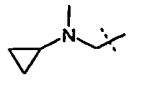
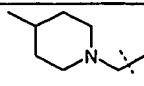
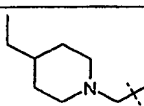
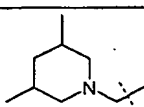
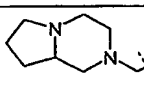
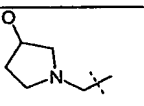
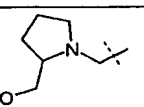
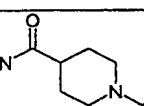
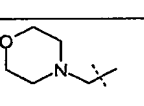
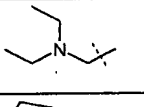
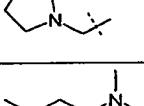
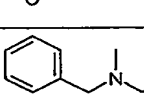
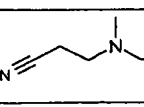
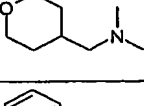
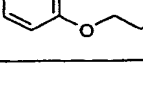

Analog Beispiel 6.2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

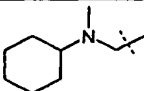
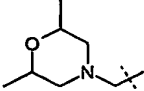


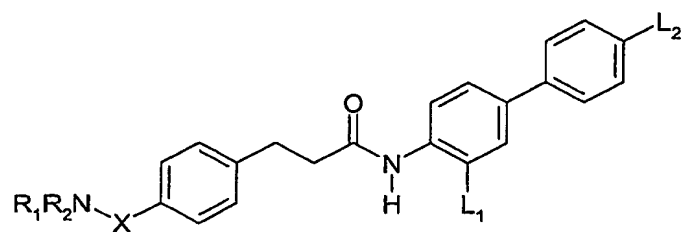
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.46		H	Cl
6.47		H	Cl
6.48		H	Cl

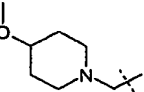
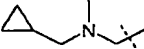
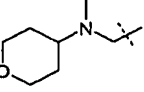
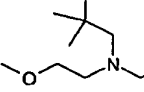
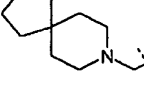
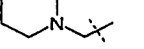
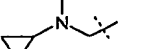
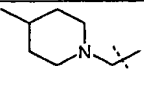
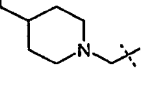


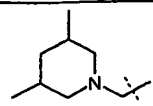
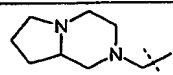
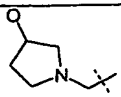
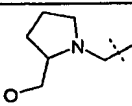
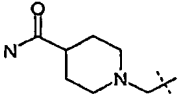
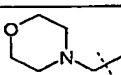
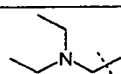
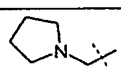
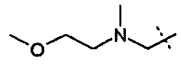
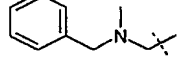
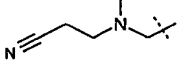
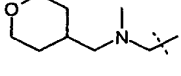
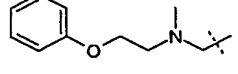
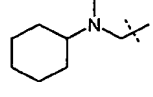
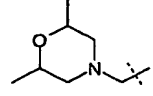
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.49		F	Cl
6.50		F	Cl
6.51		F	Cl
6.52		F	Cl
6.53		F	Cl
6.54		F	Cl

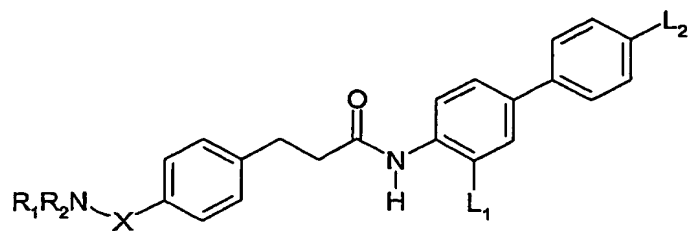
6.55		F	Cl
6.56		F	Cl
6.57		F	Cl
6.58		F	Cl
6.59		F	Cl
6.60		F	Cl
6.61		F	Cl
6.62		F	Cl
6.63		F	Cl
6.64		F	Cl
6.65		F	Cl
6.66		F	Cl
6.67		F	Cl
6.68		F	Cl
6.69		F	Cl
6.70		F	Cl

6.71		F	Cl
6.72		F	Cl

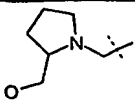
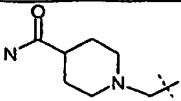
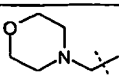
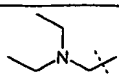
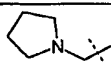
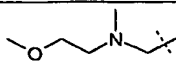
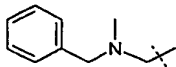
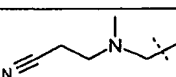
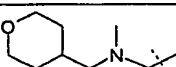
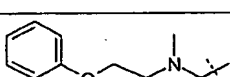
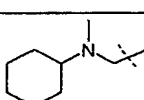
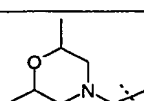


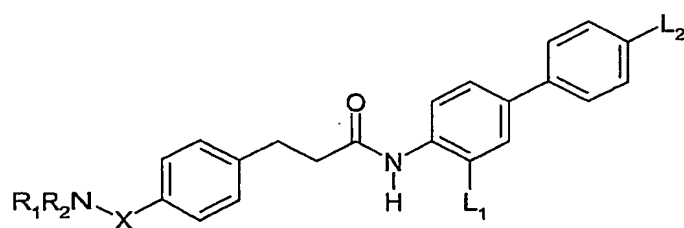
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
6.73		H	CF ₃
6.74		H	CF ₃
6.75		H	CF ₃
6.76		H	CF ₃
6.77		H	CF ₃
6.78		H	CF ₃
6.79		H	CF ₃
6.80		H	CF ₃
6.81		H	CF ₃

6.82		H	CF ₃
6.83		H	CF ₃
6.84		H	CF ₃
6.85		H	CF ₃
6.86		H	CF ₃
6.87		H	CF ₃
6.88		H	CF ₃
6.89		H	CF ₃
6.90		H	CF ₃
6.91		H	CF ₃
6.92		H	CF ₃
6.93		H	CF ₃
6.94		H	CF ₃
6.95		H	CF ₃
6.96		H	CF ₃

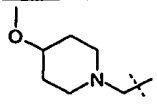
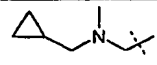
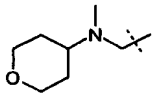
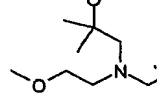
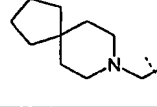
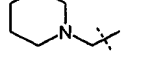
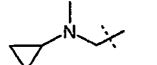
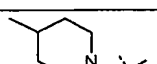
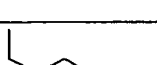
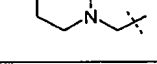
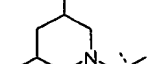
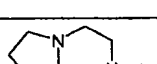
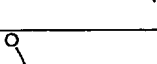
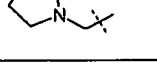
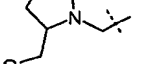


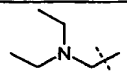
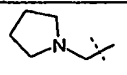
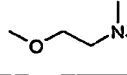
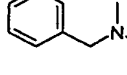
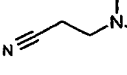
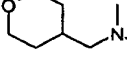
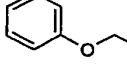
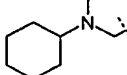
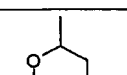
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.97		H	Me
6.98		H	Me
6.99		H	Me
6.100		H	Me
6.101		H	Me
6.102		H	Me
6.103		H	Me
6.104		H	Me
6.105		H	Me
6.106		H	Me
6.107		H	Me
6.108		H	Me

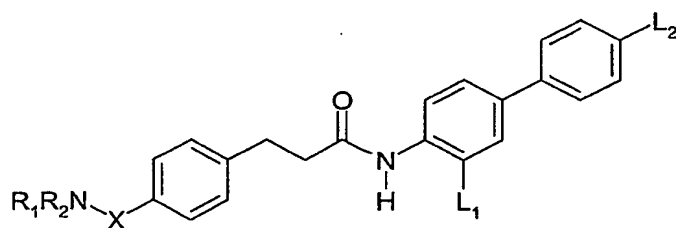
6.109		H	Me
6.110		H	Me
6.111		H	Me
6.112		H	Me
6.113		H	Me
6.114		H	Me
6.115		H	Me
6.116		H	Me
6.117		H	Me
6.118		H	Me
6.119		H	Me
6.120		H	Me

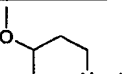
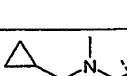
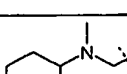


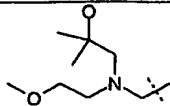
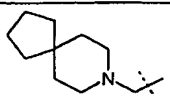
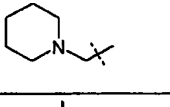
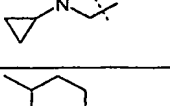
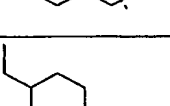
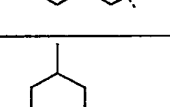
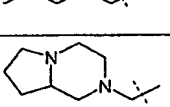
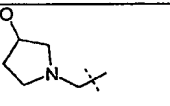
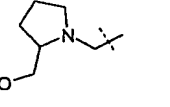
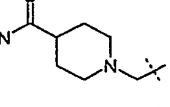
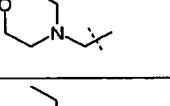
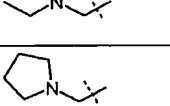
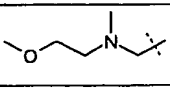


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
----------	-----------------------------------	----------------	----------------

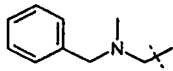
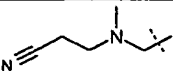
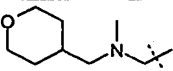
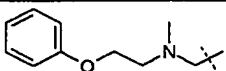
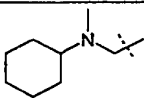
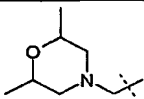
6.121		H	F
6.122		H	F
6.123		H	F
6.124		H	F
6.125		H	F
6.126		H	F
6.127		H	F
6.128		H	F
6.129		H	F
6.130		H	F
6.131		H	F
6.132		H	F
6.133		H	F
6.134		H	F
6.135		H	F

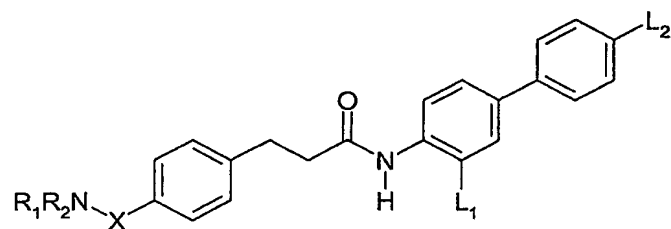
6.136		H	F
6.137		H	F
6.138		H	F
6.139		H	F
6.140		H	F
6.141		H	F
6.142		H	F
6.143		H	F
6.144		H	F

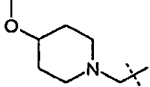
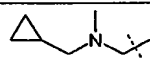
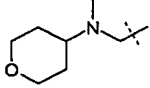
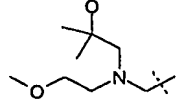
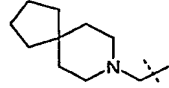
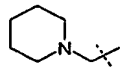


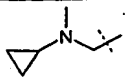
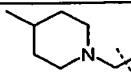
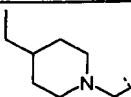
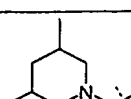
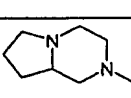
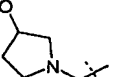
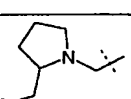
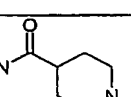
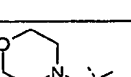
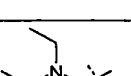
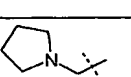
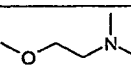
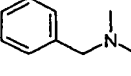
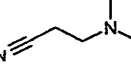
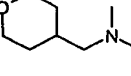
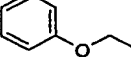
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.145		F	CF_3
6.146		F	CF_3
6.147		F	CF_3

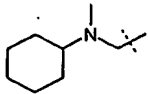
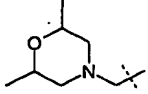
6.148		F	CF ₃
6.149		F	CF ₃
6.150		F	CF ₃
6.151		F	CF ₃
6.152		F	CF ₃
6.153		F	CF ₃
6.154		F	CF ₃
6.155		F	CF ₃
6.156		F	CF ₃
6.157		F	CF ₃
6.158		F	CF ₃
6.159		F	CF ₃
6.160		F	CF ₃
6.161		F	CF ₃
6.162		F	CF ₃

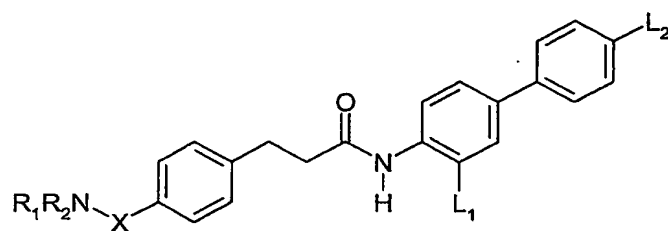
6.163		F	CF ₃
6.164		F	CF ₃
6.165		F	CF ₃
6.166		F	CF ₃
6.167		F	CF ₃
6.168		F	CF ₃

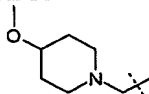
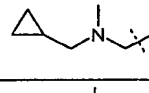
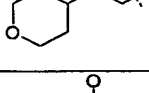
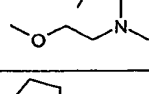
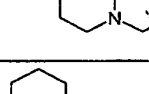
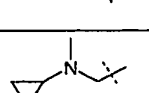
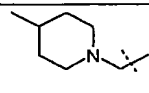
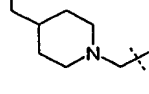



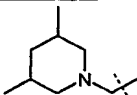
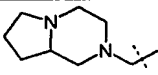
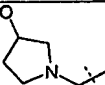
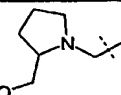
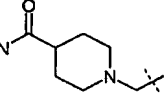
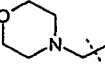
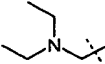
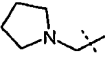
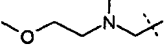
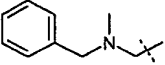
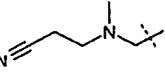
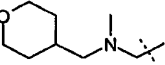
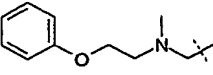
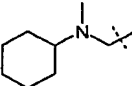
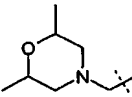
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
6.169		F	Me
6.170		F	Me
6.171		F	Me
6.172		F	Me
6.173		F	Me
6.174		F	Me

6.175		F	Me
6.176		F	Me
6.177		F	Me
6.178		F	Me
6.179		F	Me
6.180		F	Me
6.181		F	Me
6.182		F	Me
6.183		F	Me
6.184		F	Me
6.185		F	Me
6.186		F	Me
6.187		F	Me
6.188		F	Me
6.189		F	Me
6.190		F	Me

6.191		F	Me
6.192		F	Me

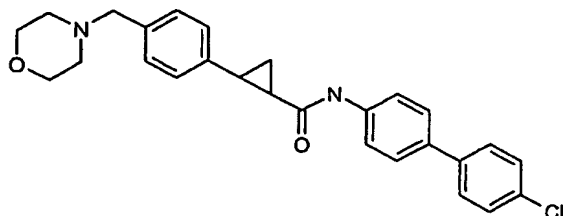


Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.193		F	F
6.194		F	F
6.195		F	F
6.196		F	F
6.197		F	F
6.198		F	F
6.199		F	F
6.200		F	F
6.201		F	F

6.202		F	F
6.203		F	F
6.204		F	F
6.205		F	F
6.206		F	F
6.207		F	F
6.208		F	F
6.209		F	F
6.210		F	F
6.211		F	F
6.212		F	F
6.213		F	F
6.214		F	F
6.215		F	F
6.216		F	F

Beispiel 6.217:

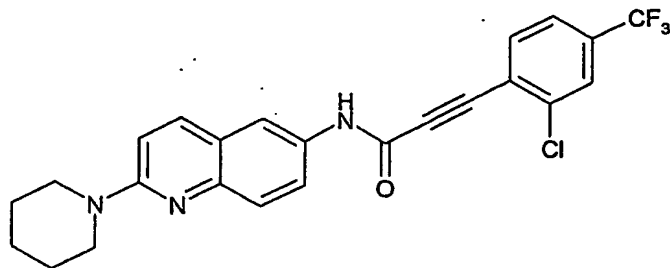
2-(4-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-cyclopropancarbonsäure (4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



- 5 Herstellung von Diazomethan: 0,15 g (1,48 mmol) N-Nitroso-N-methylurea werden unter manuellem Schütteln zu 10 ml Diethylether, unterschichtet mit 3 ml 40%iger Kaliumhydroxidlösung, bei 5 bis 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird zehn Minuten stehen gelassen und anschließend wird die gelbe Etherlösung abdekantiert und über Kaliumhydroxid getrocknet.
- 10 Die hergestellte gelbe Diazomethanlösung wird zu einer Suspension von 80 mg (0,19 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-acrylamid (Herstellung siehe 6.4) und 202 mg (0,001 mmol) Palladium(II)acetat in 20 ml Diethylether bei 0°C langsam zutropft. Das dunkle Reaktionsgemisch wurde 30 min nachgerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch noch zweimal mit der doppelten Menge einer Diazomethanlösung versetzt.
- 15 Nach beendeter Reaktion werden 10 ml Eisessig zu der Suspension getropft und mehrmals mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 30:1:0,1)
- 20 Ausbeute: 32 mg (82,6 % d. Theorie)
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 446,97)
 Schmelzpunkt: 187-188°C
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 (Cl)
 R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1)
- 25

Beispiel 7.1:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-piperidin-1-yl-chinolin-6-yl)-amid



7.1.a. 6-Amino-2-piperidin-2-yl-chinolin

Hergestellt analog 3.1.b aus 6-Nitro-2-piperidin-2-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,79 g (59,6% der Theorie)

5 $C_{14}H_{17}N_3$ (M= 227,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 228

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 228

R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

7.1.b. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-piperidin-1-yl-chinolin-6-yl)-amid

10 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 6-Amino-2-piperidin-2-yl-chinolin.

Ausbeute: 170 mg (37,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 176-179 °C

$C_{24}H_{19}ClF_3N_3O$ (M= 457,88)

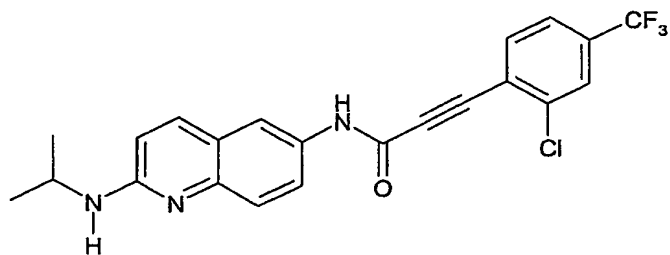
15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458

R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Beispiel 7.2:

20 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-isopropylamino-chinolin-6-yl)-amid



7.2.a. Isopropyl-(6-nitro-chinolin-2-yl)-amin

Zu einer Lösung aus 1,25 g (5,99 mmol) 2-Chlor-6-nitro-chinolin in 50 ml Ethanol werden 2,55 ml (29,96 mmol) Isopropylamin gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

25 Anschließend wird die Reaktionsmischung in der Mikrowelle zwei Stunden auf 65 °C erhitzt.

Danach wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand in 20 ml DMF aufgenommen, mit 2,55 ml (29,96 mmol) Isopropylamin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser extrahiert. Die wäßrigen Phasen werden zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens anschließend entfernt.

Ausbeute: 0,75 g (54,1% der Theorie)

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (M= 221,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: 0,48 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 2:1)

7.2.b. N²-Isopropyl-chinolin-2,6-diamin

Hergestellt analog 3.1.b aus Isopropyl-(6-nitro-chinolin-2-yl)-amin.

Ausbeute: 0,51 g (78,1 % der Theorie)

$C_{12}H_{15}N_3$ (M= 201,27)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 202

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 202

R_F-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

7.2.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-isopropylamino-chinolin-6-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und N²-

Isopropyl-chinolin-2,6-diamin.

Ausbeute: 140 mg (46,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 57-60 °C

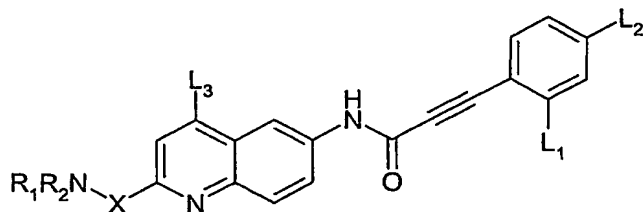
$C_{22}H_{17}ClF_3N_3O$ (M= 431,84)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434


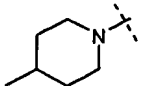
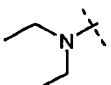
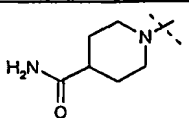
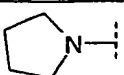

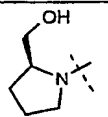
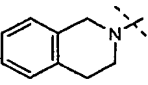
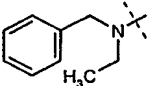
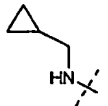
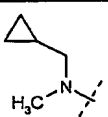
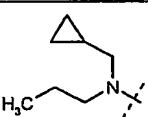
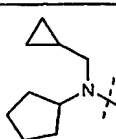
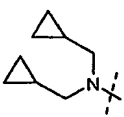
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434

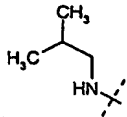
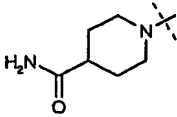


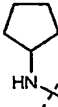
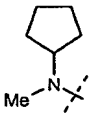
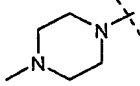

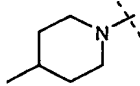
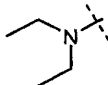
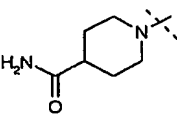

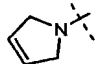
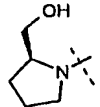
R_F-Wert: 0,49 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 2:1)

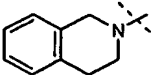
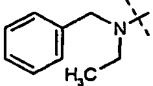
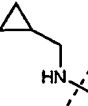
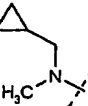
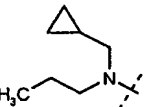
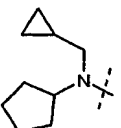
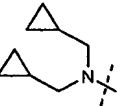
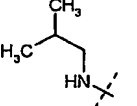
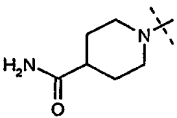


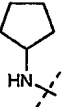
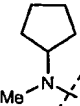
Analog Beispiel 7.1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

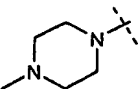


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X-	L ₁	L ₂	L ₃
----------	------------------------------------	----------------	----------------	----------------

7.3		-Cl	-CF ₃	-H
7.4		-Cl	-CF ₃	-H
7.5		-Cl	-CF ₃	-H
7.6		-Cl	-CF ₃	-H
7.7		-Cl	-CF ₃	-H
7.8		-Cl	-CF ₃	-H
7.9		-Cl	-CF ₃	-H
7.10		-Cl	-CF ₃	-H
7.11		-Cl	-CF ₃	-H
7.12		-Cl	-CF ₃	-H
7.13		-Cl	-CF ₃	-H
7.14		-Cl	-CF ₃	-H
7.15		-Cl	-CF ₃	-H
7.16		-Cl	-CF ₃	-H

7.17		-Cl	-CF ₃	-H
7.18		-Cl	-CF ₃	-H
7.19		-Cl	-CF ₃	-H
7.20		-Cl	-CF ₃	-H
7.21		-Cl	-CF ₃	-H
7.22		-Cl	-CF ₃	-H
7.23		-Cl	-CF ₃	-H
7.24		-Cl	-CF ₃	-Me
7.25		-Cl	-CF ₃	-Me
7.26		-Cl	-CF ₃	-Me
7.27		-Cl	-CF ₃	-Me
7.28		-Cl	-CF ₃	-Me
7.29		-Cl	-CF ₃	-Me
7.30		-Cl	-CF ₃	-Me

7.31		-Cl	-CF ₃	-Me
7.32		-Cl	-CF ₃	-Me
7.33		-Cl	-CF ₃	-Me
7.34		-Cl	-CF ₃	-Me
7.35		-Cl	-CF ₃	-Me
7.36		-Cl	-CF ₃	-Me
7.37		-Cl	-CF ₃	-Me
7.38		-Cl	-CF ₃	-Me
7.39		-Cl	-CF ₃	-Me
7.19		-Cl	-CF ₃	-Me
7.20		-Cl	-CF ₃	-Me
7.21		-Cl	-CF ₃	-Me
7.21		-Cl	-CF ₃	-Me

7.22		-Cl	-CF ₃	-Me
------	---	-----	------------------	-----

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 bis 120 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ^{125}I -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC_{50} Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

5

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca^{2+} Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)

10 Spezies: Human

Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen

Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6}M)
2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

15

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 $\mu\text{g/mL}$ Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO_2 und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenecid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung

20

mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.

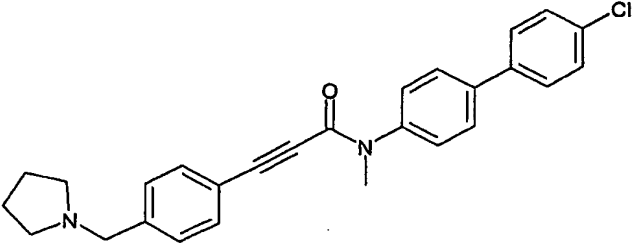
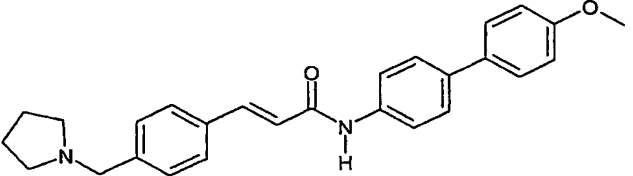
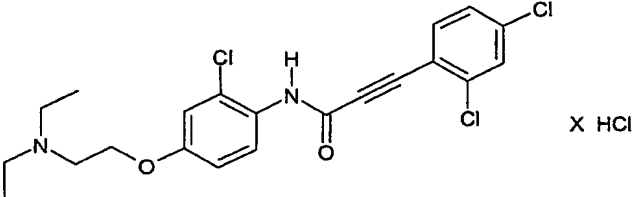
2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M , Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC_{50} -Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB -Wert ausgedrückt:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c_{(\text{Testsubstanz})}$$

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5} M, insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-6} M, erhalten.

Folgende IC₅₀ Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert
1.23		7,5 nM
5.1		20 nM
4.8		50 nM

- 5 Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

10 Beispiel A

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

- 15 1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

5

Beispiel BInhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
15 Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-

20 Kartuschen abgefüllt.

Beispiel CInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
30 Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

35 Beispiel DTreibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

	Wirkstoff	1.0 mg
	Lecithin	0.1 %
5	Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

10

Beispiel E**Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

15	Wirkstoff	1.0 mg
	Natriumchlorid	0.9 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
	Dinatriumedetat	0.05 mg
	Wasser gereinigt ad	0.1 ml

20

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

25 Beispiel F**Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml****Zusammensetzung:**

	Wirksubstanz	5 mg
30	Glucose	250 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Glykofurol	250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

35 Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

5 Beispiel G

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg	
10	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4		12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$		2 mg
	Natriumchlorid		180 mg
	Human-Serum-Albumin		50 mg
	Polysorbat 80	20 mg	
15	Wasser für Injektionszwecke ad		20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel H

25 Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
30	Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

5 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

10 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
15 Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

- 20 Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

25 Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
30 Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

- 35 Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel KZäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

5	Wirksubstanz	50 mg	
	Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad		1700 mg

Herstellung:

- 10 Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel LInjektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

15 Zusammensetzung:

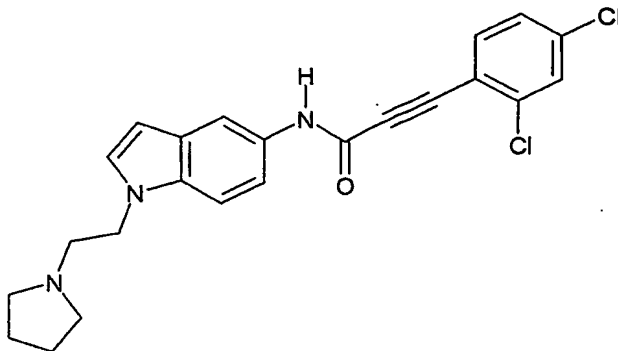
Wirksubstanz	10 mg	
Mannitol		50 mg
Human-Serum-Albumin		10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad		1 ml

20

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

25

Beispiel 4.10:3-(4-Chlor-phenyl)-propinsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid

5

Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure in THF als Lösungsmittel.

Ausbeute: 133 mg (31,2 % d. Theorie)

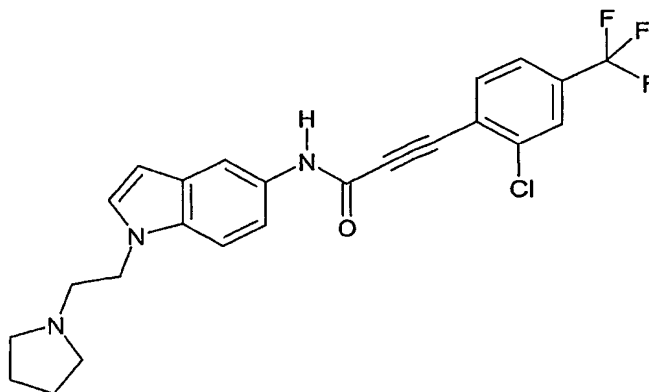
$C_{23}H_{21}Cl_2N_3O$ (M= 426,34)

10 Schmelzpunkt: 127-129°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428/430

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428/430

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 4.11:3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-amid

4.11.a. (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäureethylester

20 Eine Reaktionsmischung aus 0,556 ml (5,42 mmol) Propinsäureethylester, 875 mg (2,8 mmol) 3-Chlor-4-iod-benzotrifluorid, 214 mg (0,3 mmol)

Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid, 57,1 mg (0,3 mmol) Kupfer(I)iodid und 1,17 g (3,6

mmol) Cäsiumcarbonat in 50 ml THF wird entgast und in einer Argonatmosphäre 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,65 g (43,3 % d. Theorie)

$C_{12}H_8ClF_3O_2$ (M= 276,64)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 277/279

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 277/279

10 4.11.b. (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure

0,65 g (1,175 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäureethylester werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml 2M Natronlauge versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2 ml 1M Salzsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,14 g (48 % d. Theorie)

$C_{10}H_4ClF_3O_2$ (M= 248,59)

20 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 247/249

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 247/249

R_F-Wert: 0.09 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester= 4:1)

4.11.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propincarbonsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-5-yl]-amid

25 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol und (2-Chlor-4-trifluorphenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 160 mg (66,5 % d. Theorie)

$C_{24}H_{21}ClF_3N_3O$ (M= 459,90)

Schmelzpunkt: 200-205°C

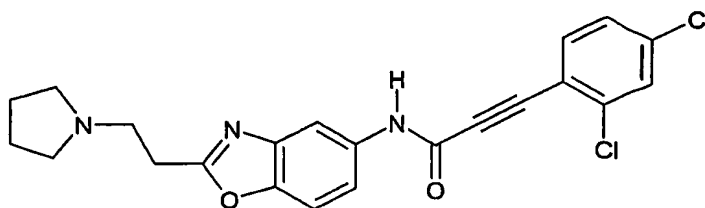
30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol= 90:10:)

Beispiel 4.12:

35 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-5-yl]-amid



4.12.a. 5-Nitro-2-vinyl-benzoxazol

Eine Reaktionsmischung aus 1,54 g (10 mmol) 2-Amino-4-nitrophenol, 1,36 g (10 mmol) 3-Chlorpropionsäureethylester und 20 g Polyphosphorsäure wird zwei Stunden bei 170°C

- 5 gerührt. Im Anschluss wird der Ansatz durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei Raumtemperatur neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 20:1).

- 10 Ausbeute: 0,3 g (15,8 % d. Theorie)

$C_9H_6N_2O_3$ (M= 190,16)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 191

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 191

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

- 15 4.12.b. 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol

Eine Lösung von 1 g (5,25 mmol) 5-Nitro-2-vinyl-benzoxazol und 0,66 ml (8 mmol) Pyrrolidin in 8 ml Ethanol wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1).

- 20 Ausbeute: 0,74 g (53,9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}N_3O_3$ (M= 261,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 262

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 262

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

25

4.12.c. 5-Amino-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol

Eine Reaktionsmischung aus 0,74 g (2,83 mmol) 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol und 0,1 g Palladium (auf Aktivkohle 10%ig) in 20 ml Ethanol wird drei Stunden bei 3 bar und 20°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

- 30 Ausbeute: 0,6 g (91,6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{17}N_3O$ (M= 231,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

4.12.d. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol-5-yl]-amid
Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus 5-Amino-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol
und (2,4-Dichlorphenyl)-propinsäure.

5 Ausbeute: 43 mg (33,1 % d. Theorie)

$C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_2$ (M= 428,32)

Schmelzpunkt: 130°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432

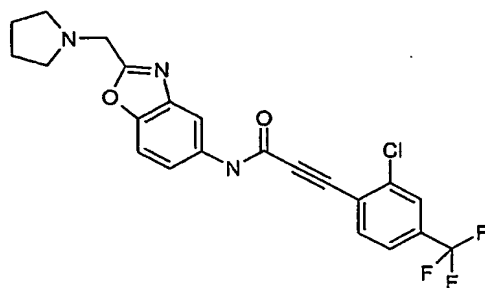
$C_{13}H_{17}N_3O$ (M= 231,30)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: 0.21. (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel: 4.13 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-yl)-amid



15

4.13.a 2-Chlormethyl-5-nitro-benzoxazol

Zu einer Lösung von 12 g (77,86 mmol) 2-Amino-4-nitrophenol in 110 ml Ethanol werden 10,5 ml (77,87 mmol) 2-Chlororthoessigsäure zugegeben und alles zusammen 3 h bei 80 °C gekocht. Danach wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, der ausgefallene

20 Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Das Produkt wird bei 80°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 14,2 g (86 % d. Theorie)

$C_8H_5ClN_2O_3$ (M= 212,59)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 213/215 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 213/215 (Cl)

25

4.13.b. 5-Nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol

Eine Reaktionsmischung aus 3 g (14,11 mmol) 2-Chlormethyl-5-nitro-benzoxazol, 1,5 ml (17,97 mmol) Pyrrolidin und 3,9 g (28,22 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Dimethylformamid wird 4 h bei 50 °C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit

30 Diisopropylether überschichtet. Der ausgefallene gelbe Feststoff wird abgesaugt, nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 1,8 g (52 % d. Theorie)

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ (M= 247,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 248

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 248

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

5

4.13.c. 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-ylamin

Hergestellt analog Beispiel 4.12.c aus 5-Nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol.

Ausbeute: 1,1 g (70 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}N_3O$ (M= 217,27)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 218

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 218

R_F-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

4.13.d. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure (2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-yl)-amid

15 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 0,2 g (0,92 mmol) 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-ylamin und 0,2 g (0,8 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 290 mg (81 % d. Theorie)

$C_{22}H_{17}ClF_3N_3O_2$ (M= 447,84)

Schmelzpunkt: 218-223 °C

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450 (Cl)

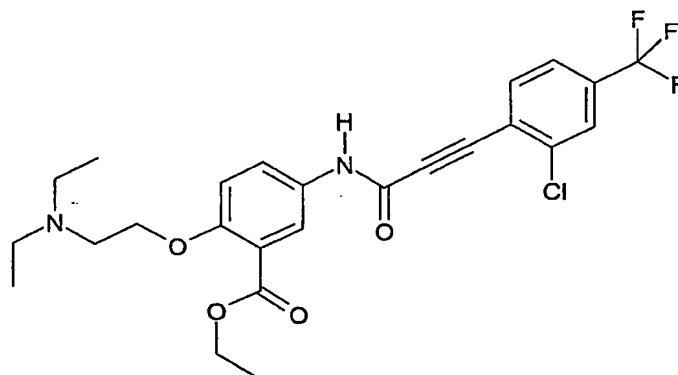
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450 (Cl)

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Beispiel 4.14

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-ethoxycarbonyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

25



4.14.a. 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-ethylester

1,06 g (5,00 mmol) 2-Fluor-5-nitro-benzoesäureethylester und 0,58 ml (5,00 mmol) 2-Diethylaminoethanol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0 °C 0,36 g (7,45 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig) zugegeben. Das Gemisch wird 45 Minuten bei 0 °C gerührt, auf Eiswasser gegossen und schließlich dreimal mit Essigester extrahiert. Die

5 organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester 4.1 als Laufmittel aufgereinigt. Ausbeute: 0.30 g (19 % der Theorie)

C₁₅H₂₂N₂O₅ (M= 310,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311

10 R_F-Wert: 0,1 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 4:1)

4.14.b. 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 0,30 g 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-ethylester in Essigsäureethylester.

15 Ausbeute: 0,27 g (100 % der Theorie)

C₁₅H₂₄N₂O₃ (M= 280,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 281

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281

R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 39:1:0,1)

20 4.14.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-ethoxycarbonyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 99 mg (0,40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 120 mg (0,44 mmol) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester.

25 Ausbeute: 44 mg (22 % der Theorie)

$$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4 \text{ (M= 510,94)}$$
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 511/513

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 511/513

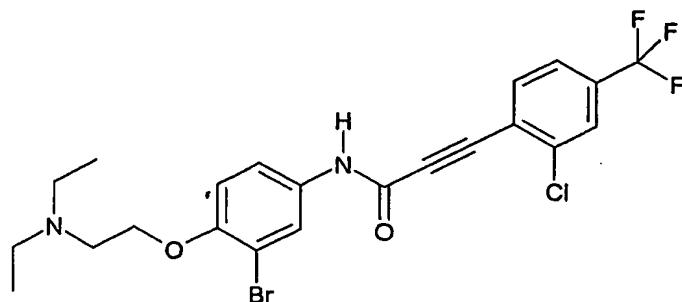
R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

30

Beispiel 4.15

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

244



4.15.a. [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog Vorschrift 4.13.a. ausgehend von 0,66 g (2,00 mmol) 2-Brom-1-fluor-4-nitro-benzol und 0,40 ml (3,00 mmol) 2-Diethylamino-ethanol.

Ausbeute: 0,95 g (100 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}BrN_2O_3$ (M= 317,185)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel, Dichlormethan /Methanol 9:1).

4.15.b. 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1,10 g (3,47 mmol) [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in Essigsäureethylester.

Ausbeute: 0,58 g (58 % der Theorie)

$C_{12}H_{19}BrN_2O$ (M= 287,202)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan /Methanol 9:1).

4.15.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 450 mg (1,80 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 550 mg (1,92 mmol) 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 370 mg (40 % der Theorie)

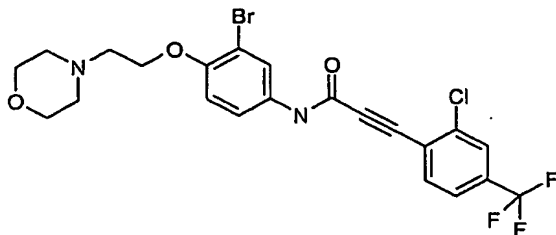
$C_{22}H_{21}BrClF_3N_2O_2$ (M= 517,77)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 517/519/521

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 517/519/521

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Beispiel 4.16 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-brom-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



4.16.a. 4-[2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholin

Zu einer Lösung von 0,3 g (1,27 mmol) 3-Brom-4-Chlor-nitrobenzol und 0,15 ml (1,27 mmol) in 20 ml Dimethylformamid werden bei 0°C unter Argonatmosphäre 92 mg (1,9 mmol)

- 5 Natriumhydrid (55%ig) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C zwei Stunden nachgerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 19:1)
- 10 Ausbeute: 230 mg (55 % der Theorie)

$C_{12}H_{15}BrN_2O_4$ (M= 331,16)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 331/333 (Br)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 331/333 (Br)

4.16.b. 3-Brom-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin

- 15 Eine Reaktionsmischung aus 220 mg (0,66 mmol) 4-[2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholin und 100 mg Raney-Nickel in 50 ml Essigsäureethylester wird bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester 1:1).

- 20 Ausbeute: 100 mg (50 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}BrN_2O_2$ (M= 301,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303 (Br)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303 (Br)

4.16.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-[3-brom-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid

- 25 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 100 mg (0,33 mmol) 3-Brom-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin und 75 mg (0,3 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure.
- Ausbeute: 130 mg (82 % d. Theorie)

$C_{22}H_{19}BrClF_3N_2O_3$ (M= 531,75)

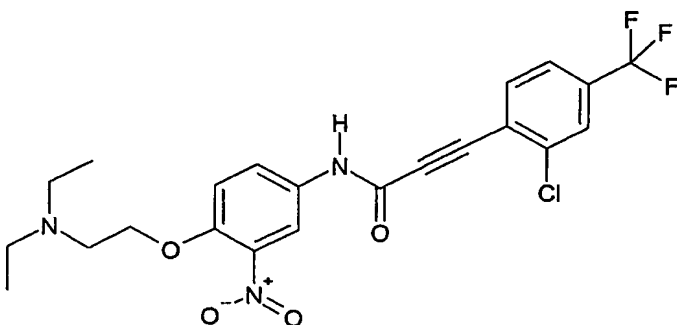
- 30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531/533 (Br, Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531/533 (Br, Cl)

R_f-Wert: 0.33 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)

Beispiel 4.17

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-nitro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.17.a. N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 1,52 g (6,07 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid in 25 mL konz. Schwefelsäure werden bei -10 °C portionsweise 0,74 g (7,29 mmol) Kaliumnitrat zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei -10 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ein Gemisch aus Eis und konzentriertem wässrigen Ammoniak gegossen und die wässrige Phase mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 1,8 g (100 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}N_3O_4$ (M= 295,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296

R_F-Wert: 0,50 (Alox, Dichlormethan/Methanol 39:1).

4.17.b. 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin

Eine Lösung von 1,85 g (6,26 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid in halbkonzentrierter wässriger Salzsäure wird 2 Stunden bei 100 °C gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Eis und konzentriertem wässrigen Ammoniak basisch gestellt und die wässrige Phase mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1,38 g (87% der Theorie)

$C_{12}H_{19}N_3O_3$ (M= 253,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254

R_F-Wert: 0,68 (Alox, Dichlormethan/Methanol 39:1).

4.17.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-nitro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 450 mg (1,80 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 500 mg (1,98 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin.

5 Ausbeute: 590 mg (68 % der Theorie)

$C_{22}H_{21}ClF_3N_3O_4$ (M= 483,87)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 484/486

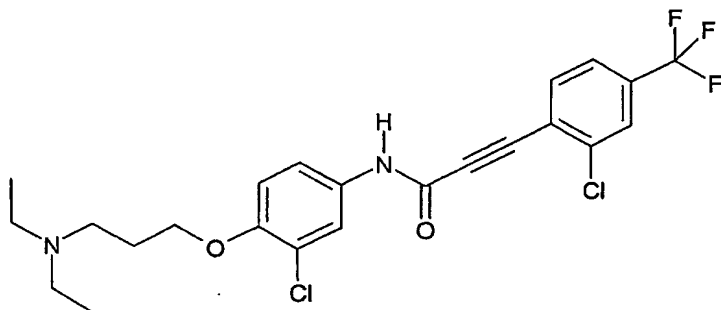
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 484/486

R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

10

Beispiel 4.18:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid-formiat



15

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 99 mg (0,40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 110 mg (0,44 mmol) [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 49 mg (25 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 112-116 °C

20 $C_{23}H_{22}Cl_2F_3N_2O_2 \times CH_2O_2$ (M= 533,37)

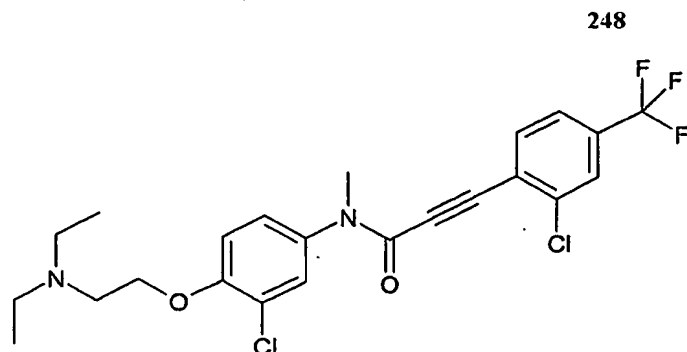
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

25 **Beispiel 4.19:**

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



4.19.a. [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

Hergestellt analog Vorschrift 3.1.c. ausgehend von 3,00 g (12,4 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 2,97 g (13,6 mmol) Di-tert-butyl-pyrocbonat in Dichlormethan.

Ausbeute: 2,85 g (67 % der Theorie)

$C_{17}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 342,86)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 343/345

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 343/345

4.19.b. [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylanin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.d. aus 2,85 g (8,31 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert.butyl-ester mit 10,63 ml (24,9 mmol) 10-prozentiger Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 0,72 g (34 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256,77)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259

R_F-Wert: 0,80 (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1).

4.19.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylanid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 99 mg (0,40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 110 mg (0,44 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylanin.

Ausbeute: 54 mg (28 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 97-100 °C

$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 487,35)

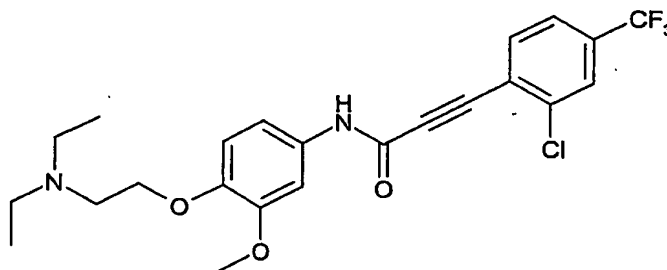
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.20:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



5

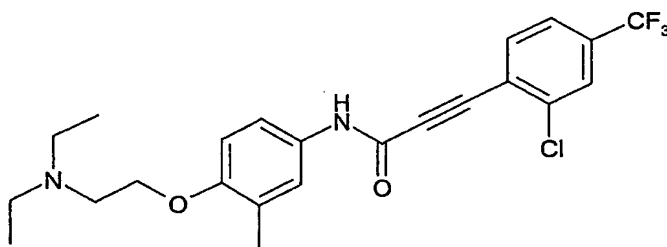
Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 75 mg (0,30 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 79 mg (0,33 mmol) [2-(2-Methoxy-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.
Ausbeute: 14 mg (10 % der Theorie)

$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M= 468,90)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471
R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.21:

15 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.21.a. Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

20 Zu einer Lösung von 2,70 g (17,4 mmol) 2-Fluor-5-nitro-toluol und 2,54 ml (19,2 mmol) 2-Diethylaminoethanol in 50 mL DMF werden unter Argonatmosphäre bei 0 °C 0,92 g (19,2 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 0 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase
25 wird über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Anschließend wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt.
Ausbeute: 3,1 g (71% der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M= 252,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253

R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

5 4.21.b. 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin

3,10 g (12,3 mmol) Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin werden in 250 mL Essigester gelöst, 0,55 g Raney-Nickel zugegeben und das Gemisch 36 Stunden bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Ausbeute: 2,70 g (99% der Theorie)

10 $C_{13}H_{22}N_2O$ (M= 222,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

15 4.21.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 75 mg (0,30 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 73 mg (0,33 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin. Ausbeute: 134 mg (99 % der Theorie)

$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 452,90)

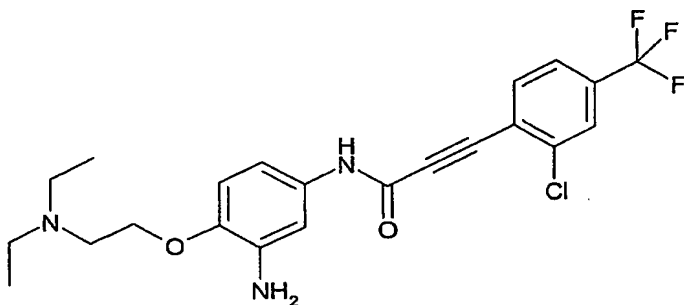
20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455

R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.22

25 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



30 Zu einer Lösung von 250 mg (0,52 mmol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-nitro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid in 50 ml Ethylacetat werden bei Raumtemperatur 870 mg (10,3 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 1,17 g (5,17 mmol)

Zinn-(II)-chlorid-dihydrat gegeben. Das Gemisch wird zwölf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man Wasser zu und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 39:1).

Ausbeute: 100 mg (43 % der Theorie)

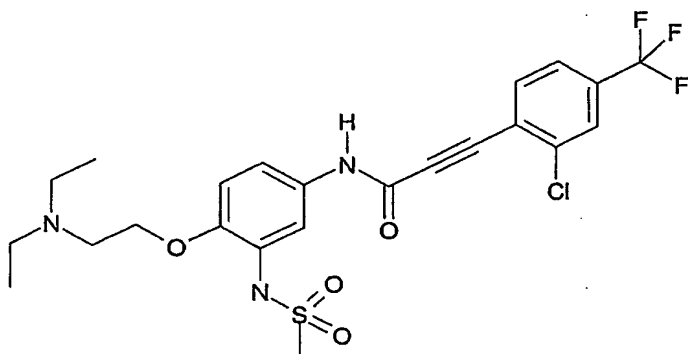
Schmelzpunkt: 127-130 °C

$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$ (M= 453,89)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456
R_F-Wert: 0,60 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 39:1)

Beispiel 4.23:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-methansulfonylamino-phenyl]-amid



Zu einer Lösung von 0,1 g (0,22 mmol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid in 5 ml Pyridin werden bei 0 °C 0,019 ml (0,242 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 101 mg (86,3 % der Theorie)

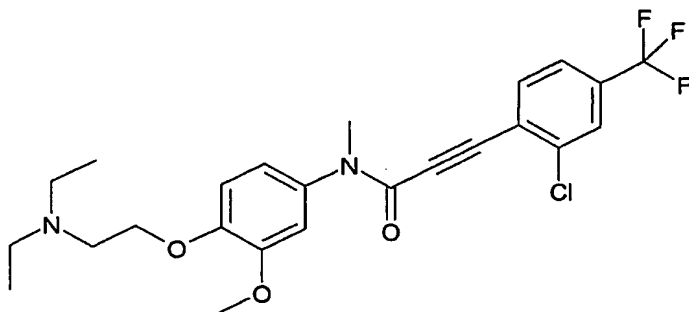
Schmelzpunkt: 57-60 °C

$C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_4S$ (M= 531,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 532/534 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 532/534
R_F-Wert: 0,32 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.24:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amid



4.24.a. [4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-carbaminsäuretertiärbutylester

Hergestellt analog 3.1.c aus 4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin.

Ausbeute: 0,26 g (91,6 % der Theorie)

10 $C_{18}H_{30}N_2O_4$ (M= 338,45)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 339

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 339

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

4.24.b. [4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amin

15 Hergestellt analog 3.1.d aus [4-(3-Diethylamino-propoxy)-3-methoxy-phenyl]-carbaminsäuretertiärbutylester.

Ausbeute: 0,08 g (44,7 % der Theorie)

$C_{14}H_{24}N_2O_2$ (M= 252,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253

20

4.24.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und [4-(3-Diethylamino-propoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amin.

25 Ausbeute: 33 mg (30 % der Theorie)

$C_{24}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 482,93)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485

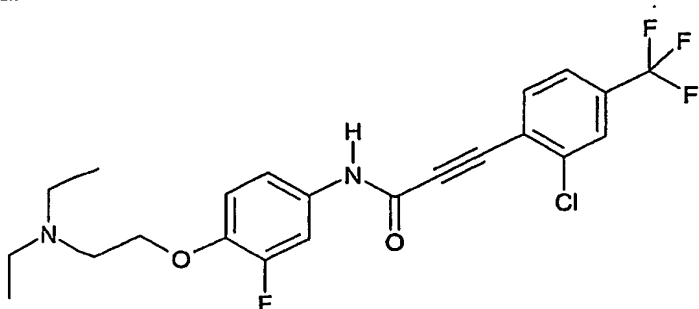
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485

R_F-Wert: 0,43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

30

Beispiel 4.25:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenyl]-amid



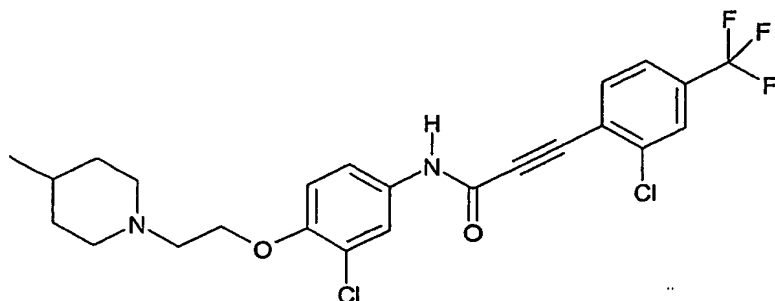
- 5 4.25.a. [Diethyl-[3-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin
 Hergestellt analog 4.6.a aus 3,4-Difluor-nitrobenzol und 2-Diethylaminoethanol.
 Ausbeute: 6,94 g (87,4 % der Theorie)
 $C_{12}H_{17}FN_2O_3$ (M= 256,27)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257
- 10 R_F-Wert: 0,46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

- 4.25.b. 4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenylamin
 Hergestellt analog 3.1.b aus [Diethyl-[3-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin.
 Ausbeute: 5,93 g (97,1 % der Theorie)
- 15 $C_{12}H_{19}FN_2O$ (M= 226,29)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 229 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227
 R_F-Wert: 0,33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

- 4.25.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenyl]-amid
- 20 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenylamin.
 Ausbeute: 0,14 g (33,5 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 85-88 °C
- 25 $C_{22}H_{21}ClF_4N_2O_2$ (M= 456,87)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457
 R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.26:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid



5 4.26.a. 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Eine Reaktionsmischung aus 7,8 g (27,81 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-chlor-4-nitro-benzol und 10,14 ml (84 mmol) 4-Methylpiperidin in 100 ml Dichlormethan wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung durch Säulenchromatographie an 400 g Alox Akt. II-III (Eluens: Dichlormethan/Methanol=49:1) gereinigt.

10 Ausbeute: 6,9 g (83 % der Theorie)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 298,77)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 209/301

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 209/301

R_F-Wert: 0,48 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)

15 4.26.b. 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

Hergestellt analog 3.1.b aus 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 3,66 g (59 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}ClN_2O$ (M= 268,78)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

20 R_F-Wert: 0,52 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

4.26.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-

25 Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin.

Ausbeute: 0,33 g (66 % der Theorie)

$C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 499,36)

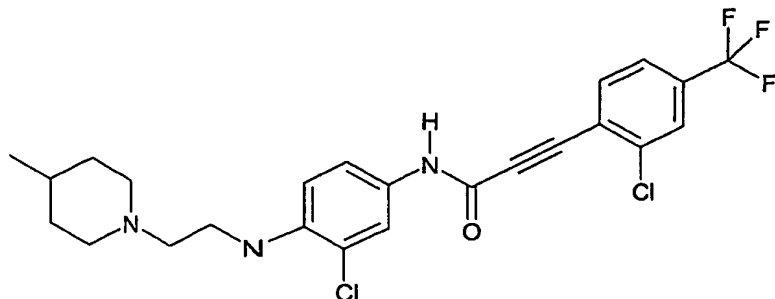
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 499/501/503

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 499/501/503

R_F-Wert: 0,68 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

Beispiel 4.27:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-amid



5 4.27.a. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin

Eine Lösung aus 12,02 g (32,45 mmol) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin in 100 ml DMF wird mit 17,94 g (64,82 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß werden 5,81 g (32,45 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol zugesetzt und die Reaktionsmischung 18 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in

10 Eiswasser gegossen und der kristalline Rückstand abfiltriert.

Ausbeute: 8,85 g (91,6 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ (M= 297,78)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300

15 4.27.b. 2-Chlor-*N*¹-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzol-1,4-diamin

Hergestellt analog 3. 1.b aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin.

Ausbeute: 7 g (89,3 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}ClN_3$ (M= 267,80)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270

20 *R_f*-Wert: 0,6 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

4.27.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 2-

25 Chlor-*N*¹-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzol-1,4-diamin.

Ausbeute: 0,35 g (70,2 % der Theorie)

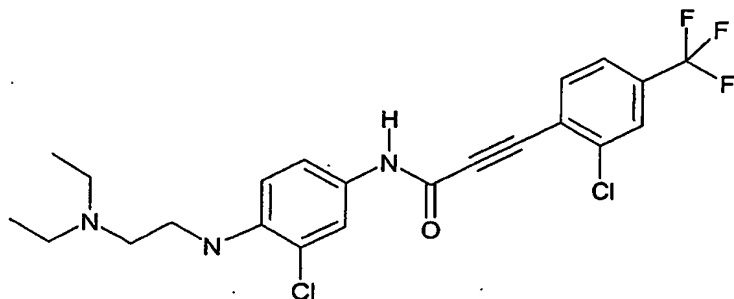
$C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_3O$ (M= 498,38)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457

Beispiel 4.28:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-amid-formiat



5 4.28.a. *N'*-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N,N*-diethyl-ethan-1,2-diamin

Hergestellt analog 4.25.a aus *N*¹,*N*¹-Diethyl-ethan-1,2-diamin und 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol.

Ausbeute: 9,2 g (99,1 % der Theorie)

C₁₂H₁₈ClN₃O₂ (M= 271,74)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274
R_F-Wert: 0,72 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

4.28.b. 2-Chlor-*N*¹-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin

Hergestellt analog 3.1.b aus *N'*-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N,N*-diethyl-ethan-1,2-diamin.

15 Ausbeute: 6,15 g (78 % der Theorie)

C₁₂H₂₀ClN₃ (M= 241,76)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244
R_F-Wert: 0,62 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

20 4.28.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-amid-formiat

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 2-Chlor-*N*¹-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin.

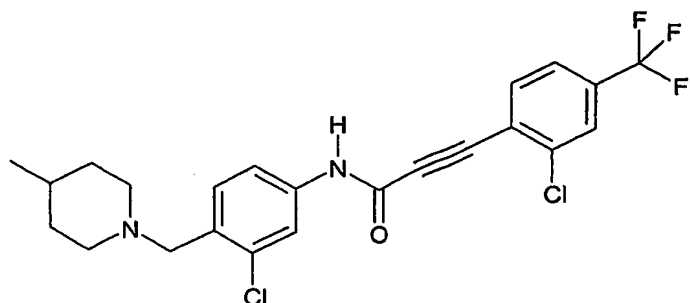
Ausbeute: 0,17 g (32,8 % der Theorie)

25 C₂₂H₂₂Cl₂F₃N₃O x HCOOH (M= 518,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 472/474/476 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 472/474/476

Beispiel 4.29:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid



5 4.29.a. 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin

Zu 2 ml (16,22 mmol) 4-Methylpiperidin werden bei Raumtemperatur 1 g (4,85 mmol 2-Chlor-4-nitrobenzylchlorid langsam zugetropft und 15 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

10 Ausbeute: 1,3 g (99,7 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 268,74)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

R_F-Wert: 0,4 (Alox, Petrolether)

15 4.29.b. 3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin

Hergestellt analog 3.1.b aus 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 0,93 g (80 % der Theorie)

$C_{12}H_{20}ClN_3$ (M= 241,76)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244

20 R_F-Wert: 0,59 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)

4.29.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-

25 Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin.

Ausbeute: 25 mg (5,3 % der Theorie)

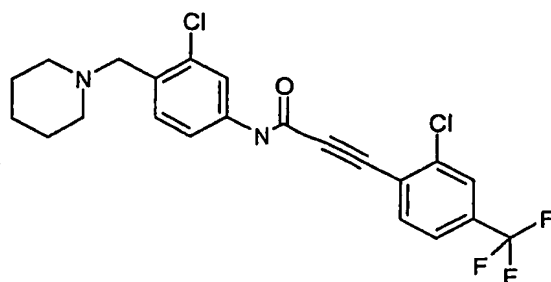
$C_{23}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M= 469,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471/473

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471/473

R_F-Wert: 0,59 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)

Beispiel 4.30: 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(3-chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)amid



4.30.a. 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-piperidin

5 Hergestellt analog Beispiel 4.29.a. aus 4 ml (40 mmol) Piperidin und 2 g (9,71 mmol) 2-Chlor-4-nitrobenzylchlorid.

Ausbeute: 2,39 g (97 % der Theorie)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 254,71)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257 (Cl)

10 R_f -Wert: 0,32 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1)

4.30.b. 3-Chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-piperidin.

Ausbeute: 1,88 g (90 % der Theorie)

15 $C_{12}H_{17}ClN_2$ (M= 224,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227 (Cl)

R_f -Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

4.30.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(3-chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)amid

20

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamin.

Ausbeute: 200 mg (44 % der Theorie)

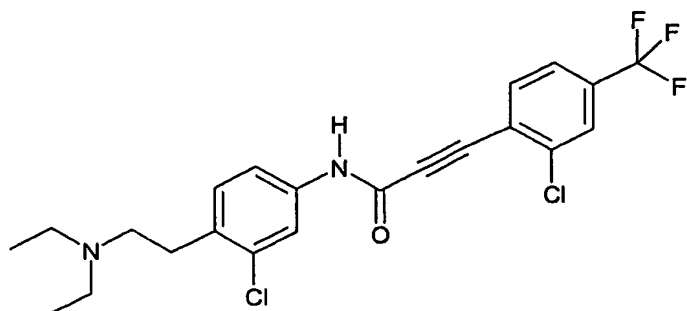
$C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_2O$ (M= 455,3) x HCl

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457/459 (Cl)

R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

30 **Beispiel 4.31:**

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid



4.31.a. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid

Hergestellt analog 4.1.c aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäure. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 8,8 g (100 % der Theorie)
 $C_8H_5Cl_2NO_3$ (M= 234,04)

4.31.b. 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-acetamid

Hergestellt analog 4.1.d aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid und Diethylamin in Essigsäureethylester.

- 10 Ausbeute: 3,7 g (100 % der Theorie)
 $C_{12}H_{15}ClN_2O_3$ (M= 270,71)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273
 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)

4.31.c. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin

- 15 Zu einer Lösung von 3,7 g (13,67 mmol) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-acetamid in 130 ml THF werden bei Raumtemperatur 65 ml (65 mmol) einer 1M Boran-THF-Lösung zugetropft und vier Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt
- 20 und der Rückstand mit 15 ml Methanol und 15 ml verdünnter Salzsäure versetzt. Danach wird die Mischung 15 Minuten bei 100 °C gerührt, abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Im Anschluß wird die Mischung mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat
- 25 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox, neutral, Akt.II-III (Eluens: Petrolether/ Essigsäureethylester= 4:1).
 Ausbeute: 2,1 g (59,8 % der Theorie)
 $C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 256,73)
 R_f -Wert: 0,63 (Alox, Petrolether/ Essigsäureethylester= 3:1)

4.31.d. 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin

Hergestellt analog 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 1,8 g (100 % der Theorie)

5 $C_{12}H_{19}ClN_2$ (M= 226,75)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229R_F-Wert: 0,63 (Alox, Petrolether/ Essigsäurerethylester= 1:1)

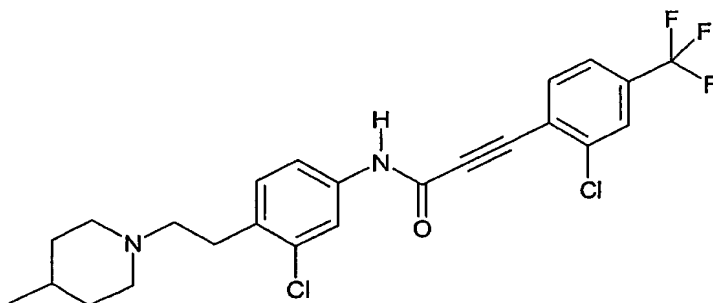
10 4.31.e. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin.

Ausbeute: 0,21 g (46,8 % der Theorie)

 $C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M= 457,32)15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459/461gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459/461R_F-Wert: 0,63 (Alox, Petrolether/ Essigsäurerethylester= 1:1)**Beispiel 4.32:**

20 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-amid



4.32.a. 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin

Hergestellt analog 4.28.a bis c aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid.

25 Ausbeute: 0,71 g (99,3 % der Theorie)

 $C_{14}H_{21}ClN_2$ (M= 252,79)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255

30 4.32.b. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin.

Ausbeute: 0,21 g (45,3 % der Theorie)

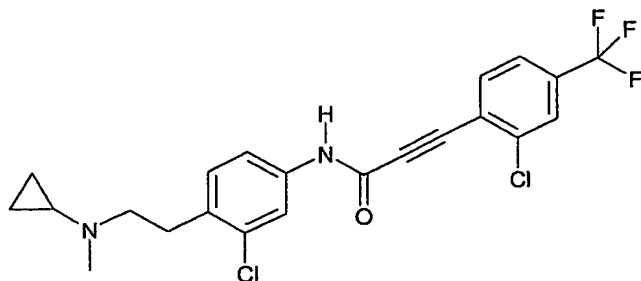
$C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 483,36)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487

R_F-Wert: 0,65 (Alox, Petrolether/ Essigsäuerethylester= 1:1)

Beispiel 4.33:

10 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-amid



4.33.a. [(E)-2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-vinyl]-dimethyl-amin

Eine Reaktionsmischung aus 8,49 g (48 mmol) 2-Chlor-4-nitrotoluol und 15,03 ml (72,8

15 mmol) tert.Butoxybis(dimethylamino)methan in 200 ml THF wird acht Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand mit Petrolether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Petrolether gespült und im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 11g

20 $C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ (M= 226,66)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)

4.33.b. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetaldehyd

25 Zu einer Lösung von 10 g (30,88 mmol) [(E)-2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-vinyl]-dimethyl-amin in 200 ml Ethanol werden 50 ml 1N Salzsäure zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung eingeeengt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt

30 durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/ Essigsäuerethylester= 3:1).
Ausbeute: 4,5 g (73 % der Theorie)

$C_8H_6ClNO_3$ (M= 199,59)

R_f -Wert: 0,62 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)

4.33.c. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-cyclopropyl-methyl-amin

- 5 Zu einer Lösung von 1 g (5,01 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetaldehyd in 50 ml THF werden 1,07 g (10 mmol) N-Methyl-cyclopropylamin gegeben und anschließend 4,46 g (20 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid (95 %ig) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 120 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert.
- 10 Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox, neutral, Akt.II-III (Eluens: Petrolether/ Essigsäureethylester= 5:1).

Ausbeute: 0,75 g (58,8 % der Theorie)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 254,71)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257

R_f -Wert: 0,61 (Alox, Petrolether/ Essigsäureethylester= 5:1)

4.33.d. 3-Chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenylamin

Hergestellt analog 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-cyclopropyl-methyl-amin.

- 20 Ausbeute: 0,6 g (100 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2$ (M= 224,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227

R_f -Wert: 0,57 (Alox, Petrolether/ Essigsäureethylester= 1:1)

- 25 4.33.e. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-{3-chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure und 3-Chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenylamin.

Ausbeute: 15 mg (3,4 % der Theorie)

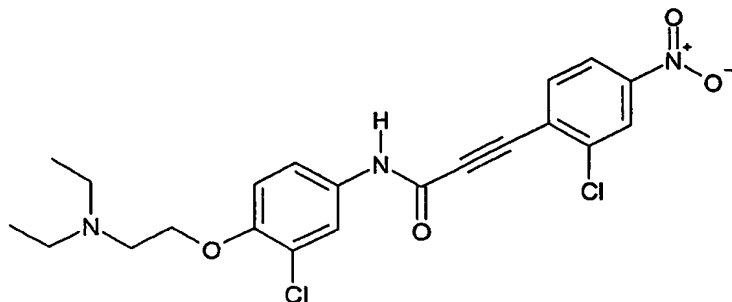
- 30 $C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_2O$ (M= 455,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457/459 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457/459

R_f -Wert: 0,3 (Alox, Petrolether/ Essigsäureethylester= 3:1)

- 35 **Beispiel 4.34:**

3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.34.a. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäureethylester

Hergestellt analog 4.11.a aus 3-Chlor-4-Iod-nitrobenzol und Propinsäureethylester

Ausbeute: 1,6 g (46,5 % der Theorie)

5 $C_{11}H_8ClNO_4$ (M= 253,64)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1)

4.34.b. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäure

10 Hergestellt analog 4.11.b aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäureethylester.

Ausbeute: 0,76 g (66,8 % der Theorie)

 $C_9H_4ClNO_4$ (M= 225,59)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227gef.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227

15 4.34.c. 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

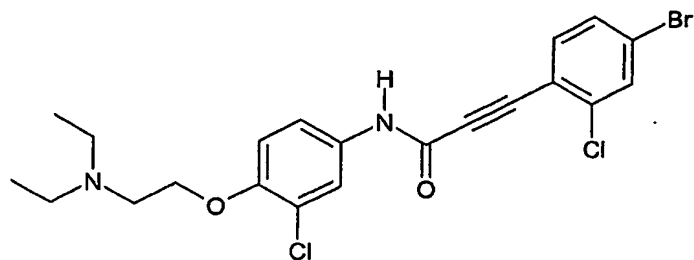
Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 0,49 g (54,4 % der Theorie)

20 $C_{21}H_{21}Cl_2N_3O_4$ (M= 450,32)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450/452gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450/452R_F-Wert: 0,36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)25 **Beispiel 4.35:**

3-(4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

264



4.35.a. (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäureethylester

Hergestellt analog 4.11.a aus 3-Chlor-4-Iod-brombenzol und Propinsäureethylester

Ausbeute: 0,97 g (48,2 % der Theorie)

5 $C_{11}H_8BrClO_2$ (M= 287,54)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289/291gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289/291R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1)

4.35.b. (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure

10 Hergestellt analog 4.11.b aus (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäureethylester.

Ausbeute: 0,8 g (93,4 % der Theorie)

 $C_9H_4BrClO_2$ (M= 259,48)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260/262gef.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260/262

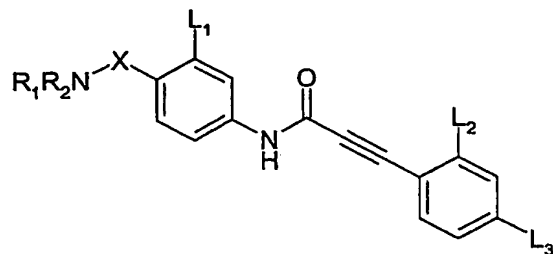
15 4.35.c. 3-(4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

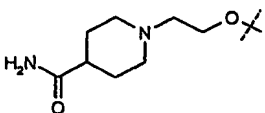
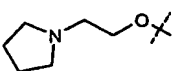
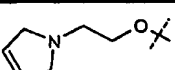
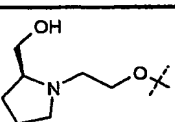
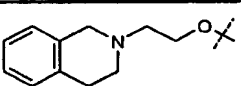
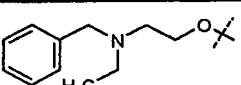
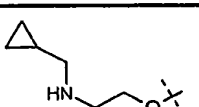
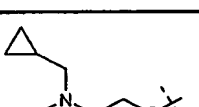
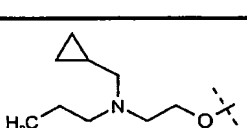
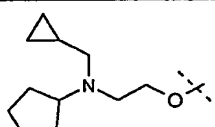
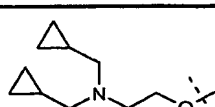
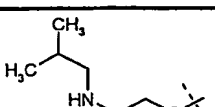
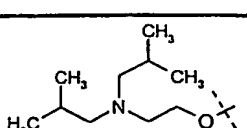
Ausbeute: 0,25 g (64,5 % der Theorie)

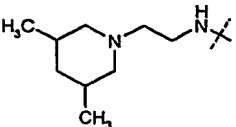
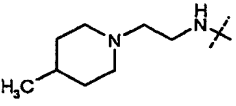
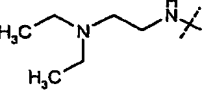
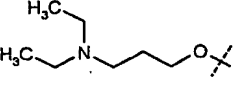
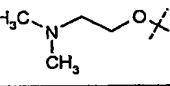
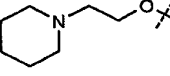
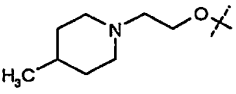
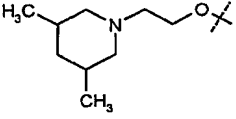
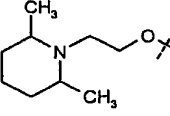
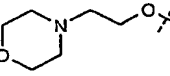
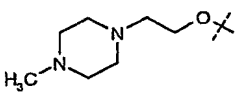
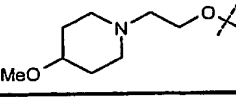
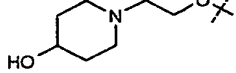
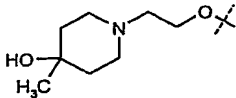
20 $C_{21}H_{21}BrCl_2N_2O_2$ (M= 484,22)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487/489gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487/489R_F-Wert: 0,86 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

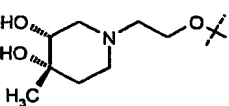
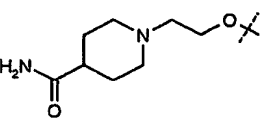
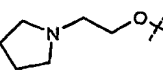
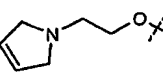
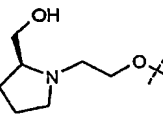
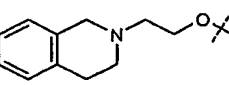
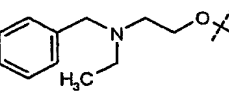
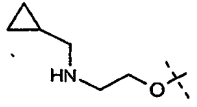
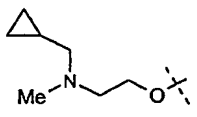
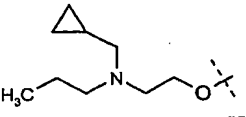
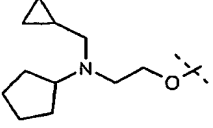
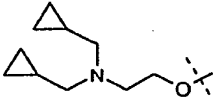
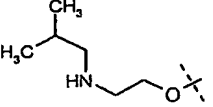
25 In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen werden folgende Verbindungen hergestellt:

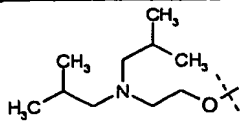
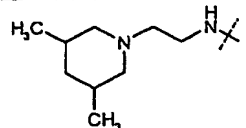
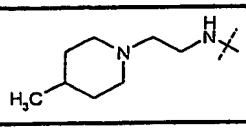
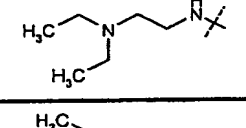
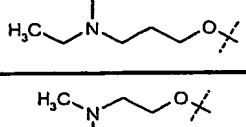
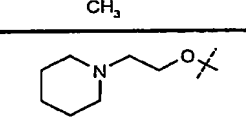
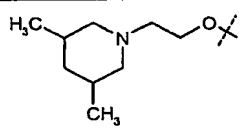
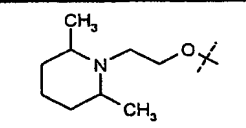
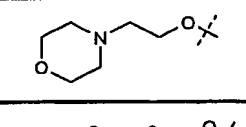
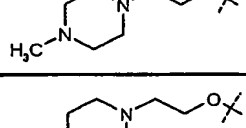
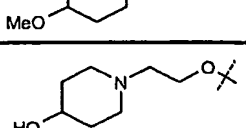
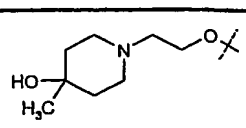




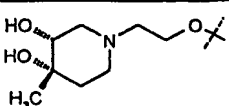
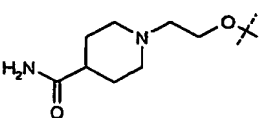
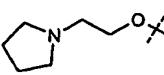
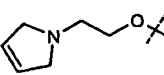
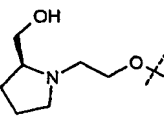
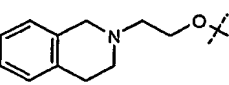
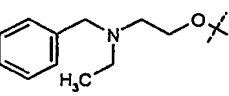
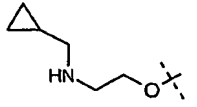
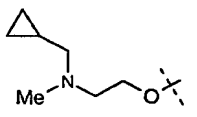
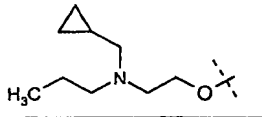
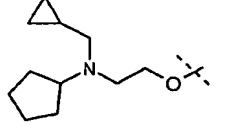
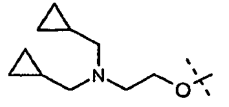
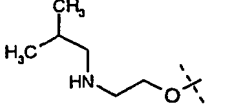
	R_1R_2N-X	L_1	L_2	L_3
4.36		-Br	-Cl	-CF ₃
4.37		-Br	-Cl	-CF ₃
4.38		-Br	-Cl	-CF ₃
4.39		-Br	-Cl	-CF ₃
4.40		-Br	-Cl	-CF ₃
4.41		-Br	-Cl	-CF ₃
4.43		-Br	-Cl	-CF ₃
4.44		-Br	-Cl	-CF ₃
4.45		-Br	-Cl	-CF ₃
4.46		-Br	-Cl	-CF ₃
4.47		-Br	-Cl	-CF ₃

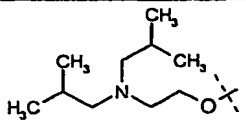
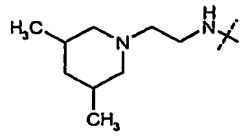
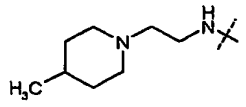
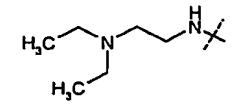
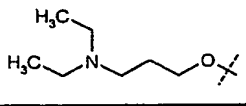
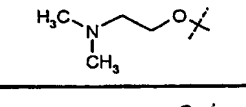
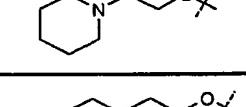
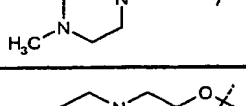
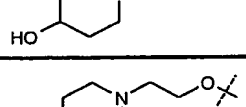
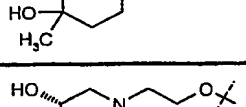
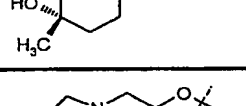
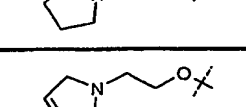
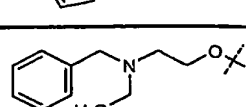
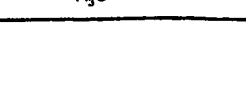
4.48		-Br	-Cl	-CF ₃
4.49		-Br	-Cl	-CF ₃
4.50		-Br	-Cl	-CF ₃
4.51		-Br	-Cl	-CF ₃
4.52		-Br	-Cl	-CF ₃
4.53		-Br	-Cl	-CF ₃
4.54		-Br	-Cl	-CF ₃
4.55		-Br	-Cl	-CF ₃
4.56		-Br	-Cl	-CF ₃
4.57		-Br	-Cl	-CF ₃
4.58		-Br	-Cl	-CF ₃
4.59		-Br	-Cl	-CF ₃
4.60		-Br	-Cl	-CF ₃

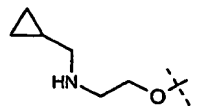
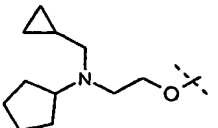
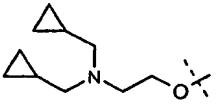
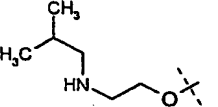
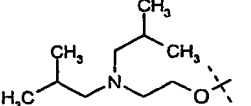
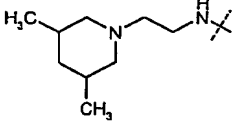
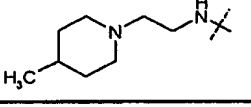
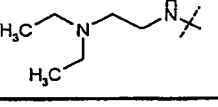
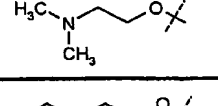
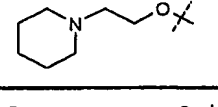
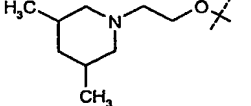
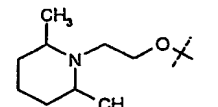
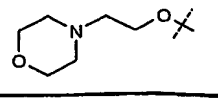
4.61		-Br	-Cl	-CF ₃
4.62		-Br	-Cl	-CF ₃
4.63		-Br	-Cl	-CF ₃
4.64		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.65		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.66		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.67		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.68		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.69		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.70		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.71		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.72		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.73		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.74		-CH ₃	-Cl	-CF ₃

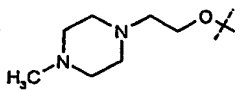
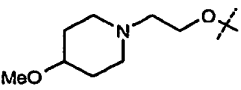
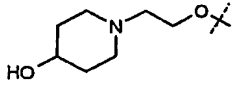
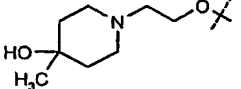
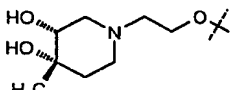
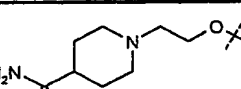
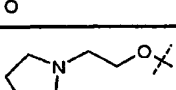
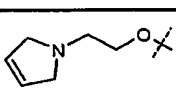
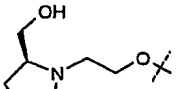
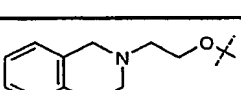
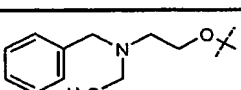

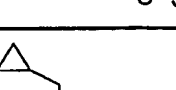
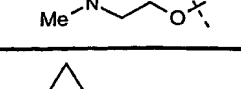
4.75		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.76		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.77		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.78		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.79		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.80		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.81		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.82		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.83		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.84		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.85		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.86		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.87		-CH ₃	-Cl	-CF ₃

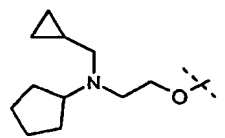
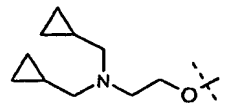
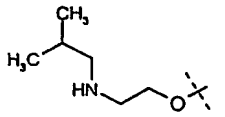
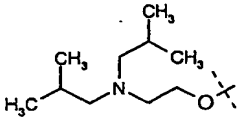
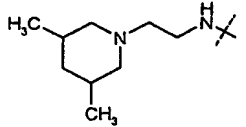
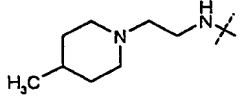
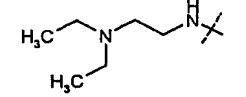
4.88		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.89		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.90		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.91		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.92		-H	-Cl	-CF ₃
4.93		-H	-Cl	-CF ₃
4.94		-H	-Cl	-CF ₃
4.96		-H	-Cl	-CF ₃
4.97		-H	-Cl	-CF ₃
4.98		-H	-Cl	-CF ₃
4.99		-H	-Cl	-CF ₃
4.100		-H	-Cl	-CF ₃
4.101		-H	-Cl	-CF ₃
4.102		-H	-Cl	-CF ₃

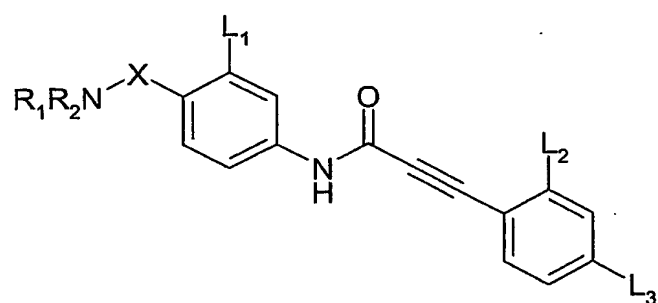
4.103		-H	-Cl	-CF ₃
4.104		-H	-Cl	-CF ₃
4.105		-H	-Cl	-CF ₃
4.106		-H	-Cl	-CF ₃
4.107		-H	-Cl	-CF ₃
4.108		-H	-Cl	-CF ₃
4.109		-H	-Cl	-CF ₃
4.110		-H	-Cl	-CF ₃
4.111		-H	-Cl	-CF ₃
4.112		-H	-Cl	-CF ₃
4.113		-H	-Cl	-CF ₃
4.114		-H	-Cl	-CF ₃
4.115		-H	-Cl	-CF ₃

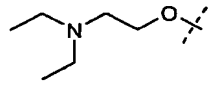
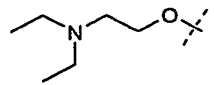
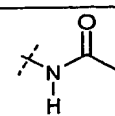
4.116		-H	-Cl	-CF ₃
4.117		-H	-Cl	-CF ₃
4.118		-H	-Cl	-CF ₃
4.119		-H	-Cl	-CF ₃
4.120		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.121		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.122		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.123		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.124		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.125		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.126		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.127		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.128		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.129		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃

4.130		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.131		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.132		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.133		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.134		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.135		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.136		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.137		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.138		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.139		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.140		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.141		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.142		-Cl	-Cl	-CF ₃

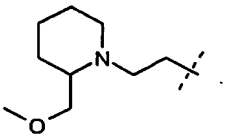
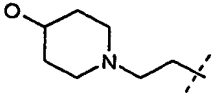
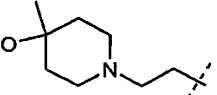
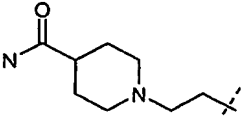
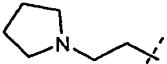
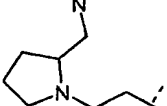
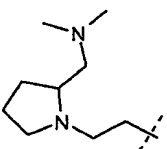
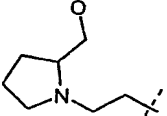
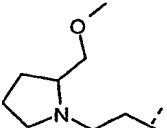
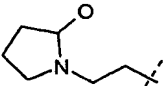
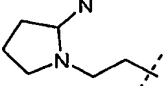
4.143		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.144		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.145		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.146		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.147		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.148		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.149		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.150		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.151		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.152		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.153		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.154		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.155		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.156		-Cl	-Cl	-CF ₃

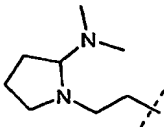
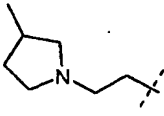
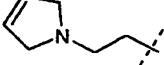
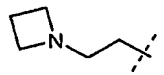
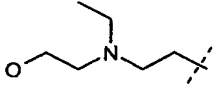
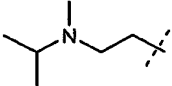
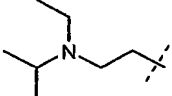
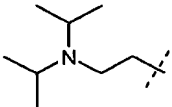
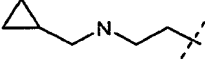
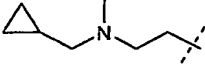
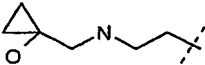
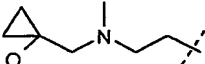
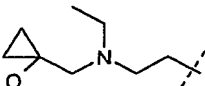
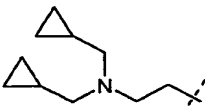
4.157		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.158		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.159		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.160		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.161		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.162		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.163		-Cl	-Cl	-CF ₃

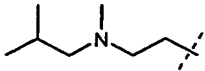
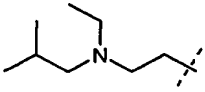
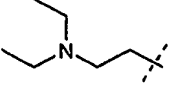
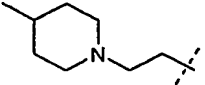
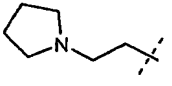
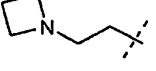
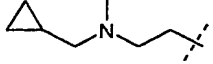
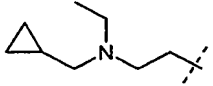
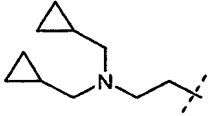
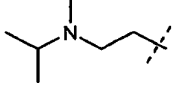
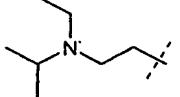
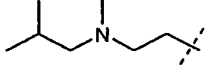
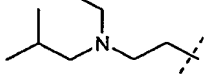
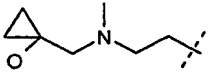


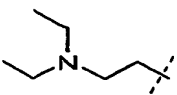
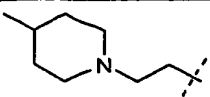
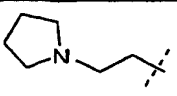
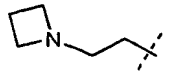
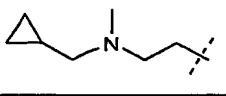
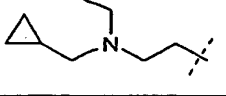
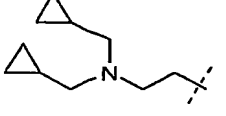
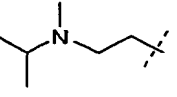
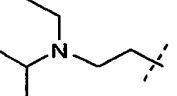
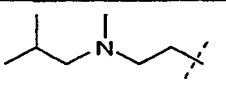
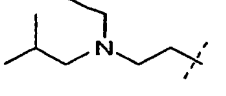
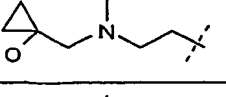
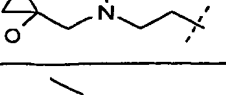
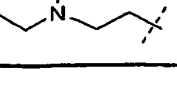
	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂	L ₃
4.164		-Cl	-Cl	-NH ₂
4.165		-Cl	-Cl	

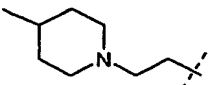
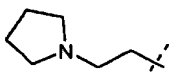
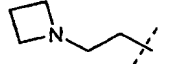
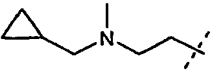
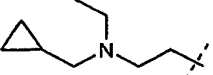
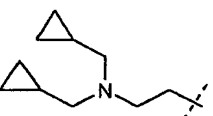
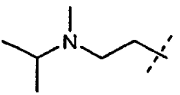
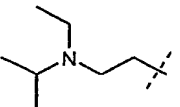
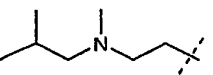
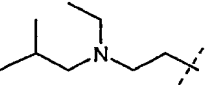
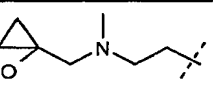
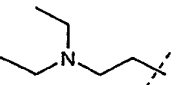
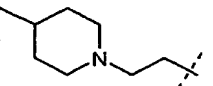
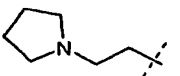
4.166		-Cl	-Cl	
4.167		-Cl	-Cl	-OMe
4.168		-Cl	-Cl	-Me
4.169		-Cl	-Cl	-Br
4.170		-Cl	-Cl	-NO ₂
4.171		-Cl	-Cl	-NH ₂
4.172		-Cl	-Cl	
4.173		-Cl	-Cl	
4.174		-Cl	-Cl	-OMe
4.175		-Cl	-Cl	-Me
4.176		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.177		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.178		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.179		-Cl	-Cl	-CF ₃

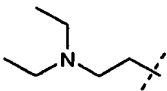
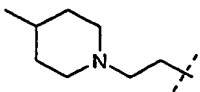
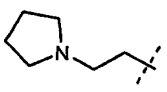
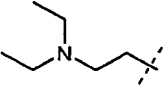
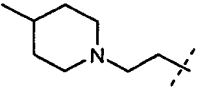
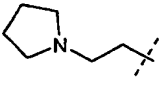
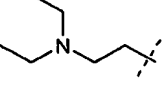

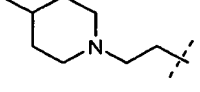

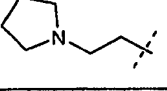

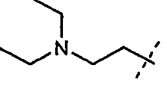
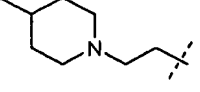
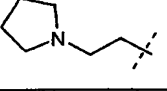
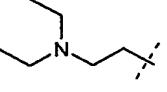
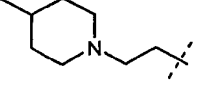
4.180		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.181		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.182		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.183		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.184		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.185		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.186		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.187		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.188		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.189		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.190		-Cl	-Cl	-CF ₃

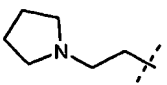
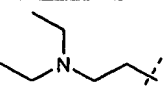
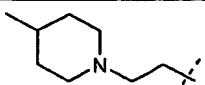
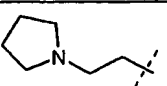
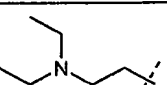
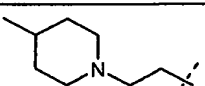
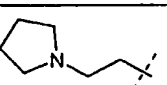
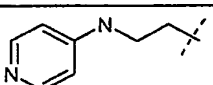
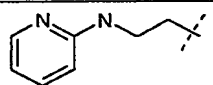
4.191		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.192		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.193		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.194		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.195		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.196		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.197		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.198		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.199		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.200		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.201		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.202		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.203		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.204		-Cl	-Cl	-CF ₃

4.205		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.206		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.207		-Me	-Cl	-CF ₃
4.208		-Me	-Cl	-CF ₃
4.209		-Me	-Cl	-CF ₃
4.210		-Me	-Cl	-CF ₃
4.211		-Me	-Cl	-CF ₃
4.212		-Me	-Cl	-CF ₃
4.213		-Me	-Cl	-CF ₃
4.214		-Me	-Cl	-CF ₃
4.215		-Me	-Cl	-CF ₃
4.216		-Me	-Cl	-CF ₃
4.217		-Me	-Cl	-CF ₃
4.218		-Br	-Cl	-CF ₃

4.219		-Br	-Cl	-CF ₃
4.220		-Br	-Cl	-CF ₃
4.221		-Br	-Cl	-CF ₃
4.222		-Br	-Cl	-CF ₃
4.223		-Br	-Cl	-CF ₃
4.224		-Br	-Cl	-CF ₃
4.225		-Br	-Cl	-CF ₃
4.226		-Br	-Cl	-CF ₃
4.227		-Br	-Cl	-CF ₃
4.228		-Br	-Cl	-CF ₃
4.229		-Br	-Cl	-CF ₃
4.230		-Br	-Cl	-CF ₃
4.231		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.232		-OMe	-Cl	-CF ₃

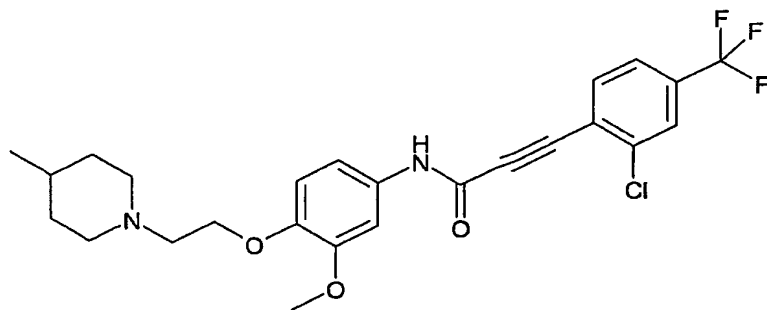
4.233		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.234		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.235		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.236		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.237		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.238		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.239		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.240		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.241		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.242		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.243		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.244		-Cl	-Cl	-Cl
4.245		-Cl	-Cl	-Cl
4.246		-Cl	-Cl	-Cl

4.247		-Cl	-Cl	-Me
4.248		-Cl	-Cl	-Me
4.249		-Cl	-Cl	-Me
4.250		-Cl	-Cl	-OMe
4.251		-Cl	-Cl	-OMe
4.252		-Cl	-Cl	-OMe
4.253		-Cl	-Cl	
4.254		-Cl	-Cl	
4.255		-Cl	-Cl	
4.256		-Cl	-Br	-CF ₃
4.257		-Cl	-Br	-CF ₃
4.258		-Cl	-Br	-CF ₃
4.259		-Cl	-Me	-CF ₃
4.260		-Cl	-Me	-CF ₃

4.261		-Cl	-Me	-CF ₃
4.262		-Cl	-OMe	-CF ₃
4.263		-Cl	-OMe	-CF ₃
4.264		-Cl	-OMe	-CF ₃
4.265		-Cl	-F	-CF ₃
4.266		-Cl	-F	-CF ₃
4.267		-Cl	-F	-CF ₃
4.268		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.269		-Cl	-Cl	-CF ₃

Beispiel 4.270:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid



5

4.270.a. 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 4-Methylpiperidin.

Ausbeute: 0,7 g (88,2 % der Theorie)

$C_{15}H_{22}N_2O_4$ (M= 294,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 295

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 295

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

5

4.270.b. 3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 0,51 g (81,1 % der Theorie)

10 $C_{15}H_{24}N_2O_2$ (M= 264,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 265

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 265

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.270.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid

15

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin.

Ausbeute: 70 mg (23,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 207-209 °C

20 $C_{25}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 494,94)

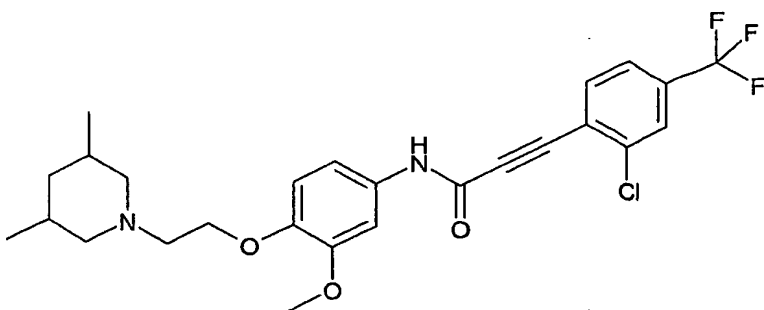
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 495/497

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 495/497

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

25 Beispiel 4.271:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid



30 4.271.a. 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-3,5-dimethyl-piperidin

Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 3,5-Dimethylpiperidin.

Ausbeute: 0,4 g (48,1 % der Theorie)

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ (M= 308,38)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 309

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 309

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.271.b. 4-[2-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-3,5-dimethyl-
10 piperidin.

Ausbeute: 0,35 g (96,9 % der Theorie)

$C_{15}H_{24}N_2O_2$ (M= 264,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

15 4.271.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 4-[2-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin.

20 Ausbeute: 160 mg (52,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 196-201 °C

$C_{26}H_{28}ClF_3N_2O_3$ (M= 508,97)

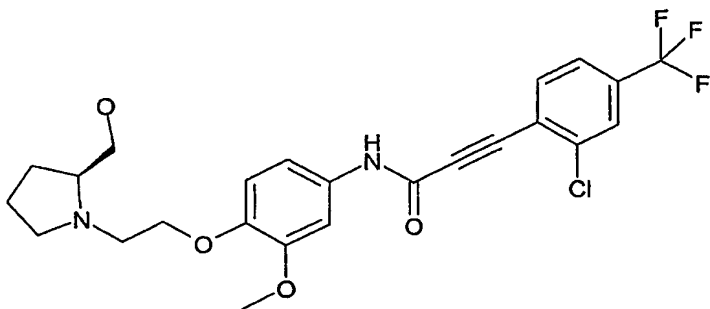
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.272:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid



4.272.a. {(S)-1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol

Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol.

5 Ausbeute: 0,2 g (25 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (M= 296,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 297

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 297

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

10 4.272.b. {(S)-1-[2-(4-Amino-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus {(S)-1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol.

Ausbeute: 0,15 g (83,4 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (M= 266,34)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 267

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 267

R_F-Wert: 0,15 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.272.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid

20 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und {(S)-1-[2-(4-Amino-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol.

Ausbeute: 140 mg (58,9 % der Theorie)

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 300 °C

$C_{24}H_{24}ClF_3N_2O_4$ (M= 496,91)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499

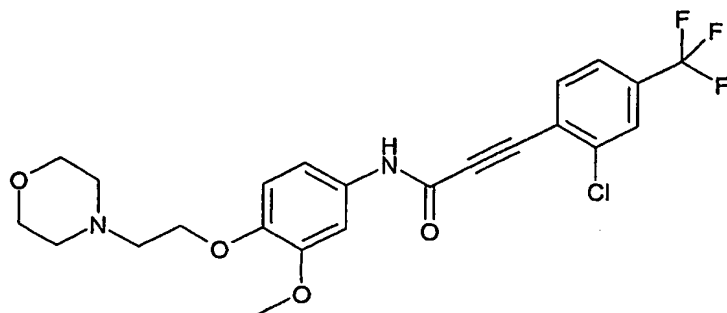
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499

R_F-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.273:

30 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid

286



4.273.a. 4-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholin

Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und Morpholin.

Ausbeute: 0,3 g (39,4 % der Theorie)

$C_{13}H_{18}N_2O_5$ (M= 282,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 283

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 283

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.273.b. 3-Methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 4-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholin.

Ausbeute: 0,23 g (85,8 % der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M= 252,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.273.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 20 mg (6,9 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 209-211 °C

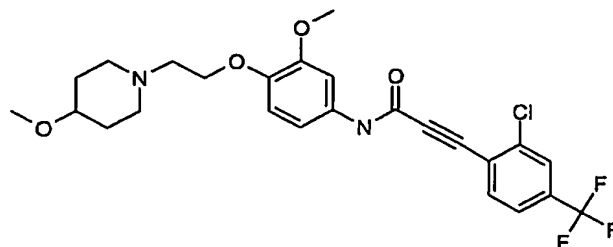
$C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_4$ (M= 482,89)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.274: 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)propinsäure-{3-methoxy-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}amid



4.274.a. 4-Methoxy-1-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 1g (3,62 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 1,25 g (10,87 mmol) 4-Methoxypiperidin.

Ausbeute: 1 g (89 % der Theorie)

$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (M= 310,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.274.b. 3-Methoxy-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1 g (3,22 mmol) 4-Methoxy-1-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-piperidin. Ausbeute: 0,85 g (94 % der Theorie)

$C_{15}H_{24}N_2O_3$ (M= 280,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 281

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

4.274.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)propinsäure-{3-methoxy-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 150 mg (0,6 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 186 mg (0,66 mmol) 3-Methoxy-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin. Ausbeute: 20 mg (7 % der Theorie)

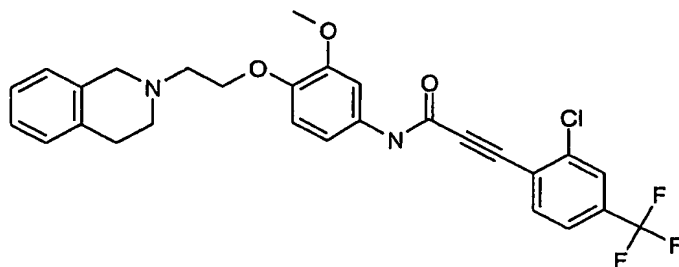
Schmelzpunkt: 195-197 °C

$C_{25}H_{26}ClF_3N_2O_4$ (M= 510,93)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 511/513 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: (M+H)⁺: 511/513 (Cl)

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.275: 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-formiat



4.275.a. 2-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin

Hergestell analog Beispiel 1.1.c aus 1 g (3,622 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 1,36 ml (10,87 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin.

Ausbeute: 1,4 g (77 % der Theorie)

$C_{18}H_{20}N_2O_4$ (M= 328,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 329

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 329

R_F-Wert: 0,7 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.275.b. 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin

Hergestell analog Beispiel 3.1.b. aus 1,4 g (2,77 mmol) 2-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (65 %ig).

Ausbeute: 1,2 g (94 % der Theorie)

$C_{18}H_{22}N_2O_2$ (M= 298,38)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 299

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 299

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

4.275.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-formiat

Hergestell analog Beispiel 2.3.f. aus 150 mg (0,6 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 304 mg (0,66 mmol) 4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin (65 %ig).

Ausbeute: 17 mg (5 % der Theorie)

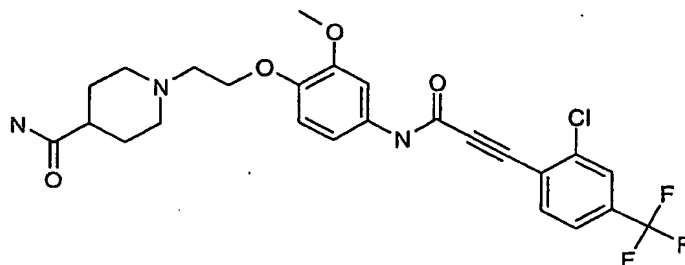
Schmelzpunkt: 92-95 °C

$C_{28}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M=528,96) *CH₂O₂

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531 (Cl)

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.276: 1-(2-{4-[3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinoylamino]-2-methoxy-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure amid



4.276.a. 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-piperidin-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 1 g (3,622 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 1,4 g (10,87 mmol) Piperidin-4-carbonsäureamid.

Ausbeute: 1,05 g (90 % der Theorie)

$C_{15}H_{21}N_3O_5$ (M= 323,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 324

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 324

R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1).

4.276.b. 1-[2-(4-Amino-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-piperidin-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1 g (3,1 mmol) 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-piperidin-4-carbonsäureamid.

Ausbeute: 0,8 g (88 % der Theorie)

$C_{15}H_{23}N_3O_3$ (M= 298,38)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 294

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 294

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

4.276.c. 3-(1-(2-{4-[3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinoylamino]-2-methoxy-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 150 mg (0,6 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 194 mg (0,66 mmol) 1-[2-(4-Amino-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-piperidin-4-carbonsäureamid.

Ausbeute: 310 mg (98 % der Theorie)

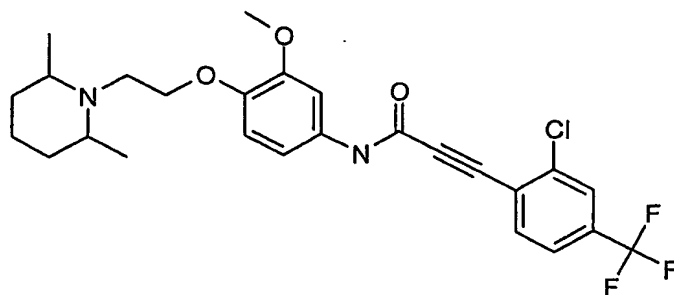
Schmelzpunkt: 150 °C

$C_{25}H_{25}ClF_3N_3O_4$ (M=523,93)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 524/526 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 524/526 (Cl)

R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 4.277: 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid



4.277.a. 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-2,6-dimethyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 1 g (3,622 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 1,5 ml (10,87 mmol) 2,6-Dimethyl-piperidin.

Ausbeute: 0,85 g (76 % der Theorie)

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ (M= 308,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 309

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 309

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.277.b. 4-[2-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 0,84 g (2,72 mmol) 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-2,6-dimethyl-piperidin.

Ausbeute: 0,65 g (86 % der Theorie)

$C_{16}H_{26}N_2O_2$ (M= 278,39)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279

R_F-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

4.277.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 150 mg (0,6 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 185 mg (0,663 mmol) 4-[2-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin.

Ausbeute: 150 mg (49 % der Theorie)

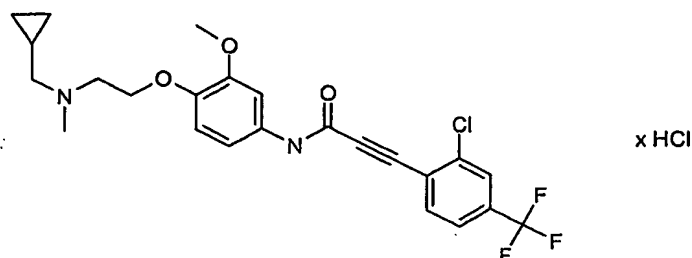
Schmelzpunkt: 225-227 °C

$C_{26}H_{28}ClF_3N_2O_3$ (M=508,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511 (Cl)

R_F-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

Beispiel 4.278: 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-hydrochlorid



4.278.a. Cyclopropylmethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-methyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 1 g (3,62 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 900 mg (10,57 mmol) Cyclopropyl-methyl-amin.

Ausbeute: 0,95 g (94 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}N_2O_4$ (M= 280,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 281

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281

R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.278.b. 4-[2-(Cyclopropylmethyl-methyl-amin)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 950 mg (3,4 mmol) Cyclopropylmethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-methyl-amin.

Ausbeute: 0,68 g (80 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O_2$ (M= 250,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 251

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 251

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

4.278.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 150 mg (0,6 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 166 mg (0,66 mmol) 4-[2-(Cyclopropylmethyl-methyl-amin)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin.

Ausbeute: 130 mg (45 % der Theorie)

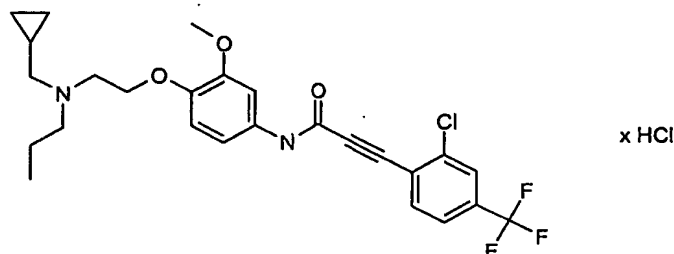
Schmelzpunkt: 173-176 °C

$C_{24}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M=480,91) *HCl

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483 (Cl)

R_F-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

Beispiel 4.279: 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(cyclopropylmethyl-propyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-hydrochlorid



4.279.a. Cyclopropylmethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-propyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 1 g (3,62 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 1,51 ml (10,57 mmol) Cyclopropyl-methyl-propyl-amin.

Ausbeute: 0,95 g (85 % der Theorie)

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ (M= 308,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 309

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 309

R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.279.b. 4-[2-(Cyclopropylmethyl-propyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 950 mg (3,1 mmol) Cyclopropylmethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-propyl-amin.

Ausbeute: 0,74 g (86 % der Theorie)

$C_{16}H_{26}N_2O_2$ (M= 278,39)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279

R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

4.279.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-{4-[2-(cyclopropylmethyl-propyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 150 mg (0,6 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure und 185 mg (0,66 mmol) 4-[2-(Cyclopropylmethyl-propyl-amino)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin.

Ausbeute: 180 mg (59 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 185-188 °C

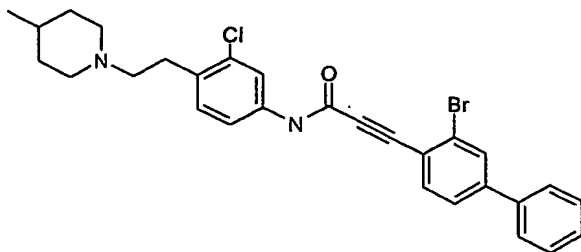
$C_{26}H_{28}ClF_3N_2O_3$ (M=508,96) *HCl

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511 (Cl)

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

Beispiel 4.281:

3-(3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-amid



5

4.281a. 3-Brom-biphenyl-4-ylamin

Zu einer Lösung von 13,008 g (76,8 mmol) Biphenyl-4-ylamin in 60 ml DMSO werden bei Raumtemperatur 8,7 ml (76,8 mmol) einer 48 prozentigen Bromwasserstoff-Lösung getropft und 14 Stunden bei gerührt. Im Anschluss wird eine Stunde auf 100 °C erhitzt, der Ansatz

10 nachfolgend abgekühlt und auf Wasser gegossen. Durch Zugabe von Ammoniaklösung wird die Reaktionsmischung alkalisch gestellt und der ausgefallenen Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan).

Ausbeute: 11,3 g (60 % der Theorie)

15 C₁₂H₁₀BrNO (M= 248,19)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 248/250 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 248/250 (Cl)

4.281b. 3-Iod-biphenyl-4-ylamin

20 Eine Lösung von 7,3 g (29,4 mmol) 3-Brom-biphenyl-4-ylamin in 120 ml Essigsäure wird bei Raumtemperatur 6 ml konzentrierter Salzsäure versetzt, auf 15 °C abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wird bei 15 °C eine Lösung von 2 g (28,9 mmol) Natriumnitrit in 7 ml Wasser langsam zugetropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird bei 5 °C eine Lösung von 5,4 g (32,5 mmol) Kaliumiodid in 28 ml Wasser langsam zugetropft

25 und gerührt. Nach 30 Minuten werden 2,95g Natriumthiosulfat zugesetzt und für weitere 30 Minuten gerührt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung eingeengt, mit Wasser/Essigsäureethylester versetzt. Die wässrige Phase wird nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch

30 Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether).

Ausbeute: 6,6 g (85 % der Theorie)

$C_{12}H_9Br$ ($M = 359,00$)

ber.: Molpeak (M)⁺: 358/360 (Br) gef.: Molpeak (M)⁺: 358/360 (Br)

4.281c. (3-Brom-biphenyl-4-ylethynyl)-*tert*-butyl-dimethyl-silan

5 Hergestellt analog 1.1.d aus 3-Iod-biphenyl-4-ylamin und *tert*-Butyl-ethynyl-dimethyl-silan.

Ausbeute: 0,52 g (72 % der Theorie)

$C_{20}H_{23}BrSi$ ($M = 371,38$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 371/373 (Br) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 371/373 (Br)

10 4.281.d 3-Brom-4-ethynyl-biphenyl

Zu einer Lösung von 495 mg (1,33 mmol) (3-Brom-biphenyl-4-ylethynyl)-*tert*-butyl-dimethyl-silan in 8 ml wasserfreiem THF werden bei 5 °C 1,99 ml (1,99 mmol) einer 1 M

Tetrabutylammoniumfluoridlösung in THF portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird mit

15 Diethylether und Wasser versetzt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,34 g (99 % der Theorie)

$C_{14}H_9Br$ ($M = 257,12$)

ber.: Molpeak ($M-H$)⁻: 255/257 (Br) gef.: Molpeak ($M-H$)⁻: 255/257 (Br)

20

4.281e. (3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure

Hergestellt analog 4.3.a aus 3-Brom-4-ethynyl-biphenyl und Kohlendioxid.

Ausbeute: 2,5 g (89% der Theorie)

$C_{15}H_9BrO_2$ ($M = 301,13$)

25 ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 301/303 (Br) gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 301/303 (Br)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 90:10)

4.281.f. 3-(3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-amid

30

Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin.

Ausbeute: 0,24 g (50% der Theorie)

$C_{29}H_{28}BrClN_2O$ ($M = 535,90$)

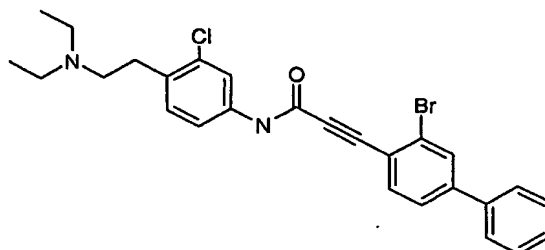
35 ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 535/37/39 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 535/37/39

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 90:10)

Beispiel 4.282:

3-(3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-dlethylamino-ethyl)-phenyl]-amid-

5 hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(2-dlethylamino-ethyl)-phenylamin.

Ausbeute: 95 mg (23,8% der Theorie)

10 $C_{27}H_{26}BrClN_2O \cdot HCl$ (M= 546,32)

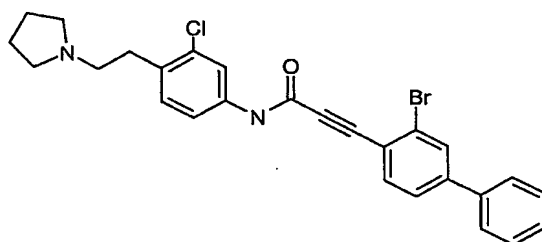
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 509/11/13

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 509/11/13

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 90:10)

15 **Beispiel 4.283:**

3-(3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylamin.

20 Ausbeute: 140 mg (27,2% der Theorie)

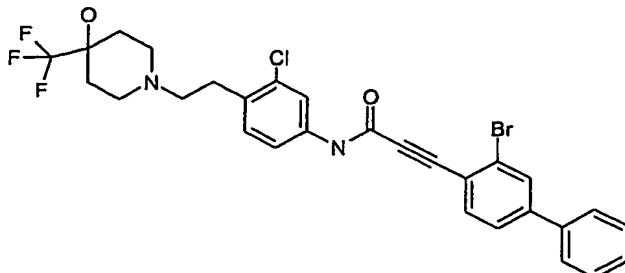
$C_{27}H_{24}BrClN_2O$ (M= 507,84)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 507/09/11

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 507/09/11

Beispiel 4.284:

3-(3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure-[3-chlor-4-[2-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-amid



- 5 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (3-Brom-biphenyl-4-yl)-propinsäure und 1-[2-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-ethyl]-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol.

Ausbeute: 36 mg (10,5% der Theorie)

$C_{29}H_{25}BrClF_3N_2O_2$ (M= 605,87)

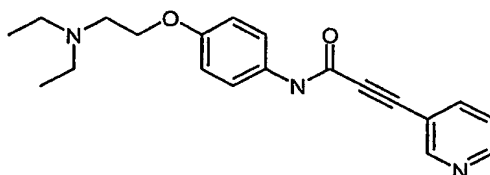
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 605/07/09

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 605/07/09

10

Beispiel 4.285:

3-Pyridin-3-yl-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



- 15 Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus Pyridin-3-yl-propinsäure und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,42 g (66,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 118-120 °C

$C_{20}H_{22}ClN_3O_2$ (M= 371,86)

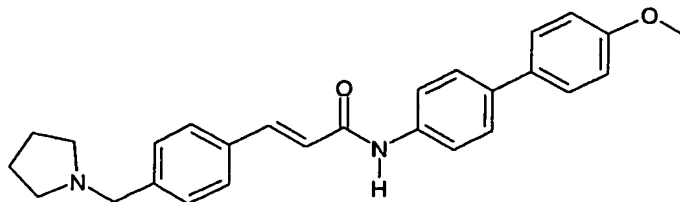
- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 372/374

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 372/374

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 5.1:

- 25 (E)-N-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid



5.1.a. (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäureethylester

Zu einer Suspension von 0,69 ml (8,2 mmol) Pyrrolidin und 2,05 g (14,86 mmol)

- 5 Kaliumcarbonat in 40 ml DMF werden 2 g (7,43 mmol) (E)-3-(4-Bromomethyl-phenyl)-acrylsäureethylester gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens:

- 10 Dichlormethan/Methanol/Ammoniak= 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,3 g (15,6 % d. Theorie)

$C_{16}H_{21}NO_2$ (M= 259,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1)

15

5.1.b. (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäure

Eine Reaktionsmischung aus 0,3 g (1,15 mmol) (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäureethylester und 0,4 g (9,53 mmol) Lithiumhydroxid-monohydrat in 20 ml eines 1:1 Gemisches aus Methanol, THF und Wasser wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

- 20 Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure sauer gestellt. Die Mischung wird eingeeengt, mit Methanol und Dichlormethan versetzt, filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 0,27 g

$C_{14}H_{17}NO_2$ (M= 231,29)

- 25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: Startfleck (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1)

5.1.c. (E)-N-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

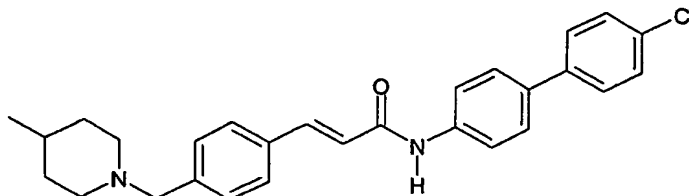
Hergestellt analog 3.1.e aus (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäure und 4'-

- 30 Methoxy-biphenyl-4-yl-amin.

Ausbeute: 74 mg (15,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 199-200 °C

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (M= 412,53)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 413gef.: Molpeak (M+H)⁺: 413R_F-Wert: 0.77 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/ Ammoniak = 80:20:1)**5 Beispiel 5.2:****(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid****5.2.a. (E)-3-(4-Dimethoxymethyl-phenyl)-acrylsäure**

- 10 Zu einer Suspension aus 25 g (0,141 mol) (E)-3-(4-Formyl-phenyl)-acrylsäure in 350 ml Methanol werden 38,81 ml (0,354 mmol) Trimethylorthoformiat gegeben und 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Das Filtrat wird bis auf 150 ml eingeeengt und auf 0 °C abgekühlt. Der ausgefallene
- 15 Niederschlag wird abfiltriert, mit Dichlormethan/Petrolether (1:1) gewaschen und bei 60 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 12,05 g (31,5 % d. Theorie)

C₁₂H₁₄O₄ (M= 222,24)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 245gef.: Molpeak (M+H)⁺: 245

- 20 R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)

5.2.b. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-dimethoxymethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog 3.1.e aus (E)-3-(4-Dimethoxymethyl-phenyl)-acrylsäure und 4'-Chlor-biphenyl-4-yl-amin.

- 25 Ausbeute: 9,8 g

C₂₄H₂₂ClNO₃ (M= 407,90)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410gef.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

- 30 **5.2.c. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylamid**

Zu einer Suspension von 9,8 g (24,02 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-dimethoxymethyl-phenyl)-acrylamid in 280 ml Chloroform werden 70 ml Wasser und 21 ml Trifluoressigsäure gegeben und die Reaktionsmischung acht Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Es wird mit Chloroform und Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, über Kieselgel filtriert und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 5,5 g

5 $C_{22}H_{16}ClNO_2$ (M= 361,83)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 362/364

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 362/364

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

5.2.d. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid

10 Hergestellt analog 4.30.c aus (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylamid und 4-Methyl-piperidin.

Ausbeute: 80 mg (21,7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 207-208 °C

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445,00)

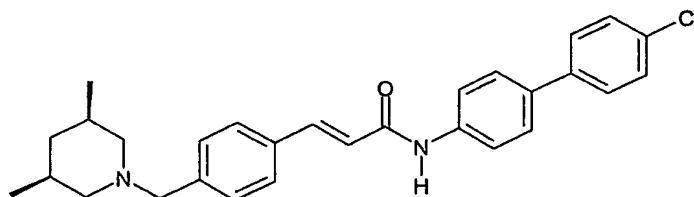
15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

R_F-Wert: 0.76 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 10:1)

Beispiel 5.3:

20 (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(cis-3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid



5.3.a. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid

Eine Lösung von 4,4 g (12,16 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-

25 acrylamid in 200 ml THF wird mit Eisessig auf einen pH-Wert von drei eingestellt, mit 8,14 g (36,48 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und der

Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der

30 Rückstand mit dem abfiltrierten Feststoff vereinigt. Die Reinigung erfolgt durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak= 30:1:0,1).

Ausbeute: 3,2 g (72,4 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363,84)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

5.3.b. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid

- 5 Eine Suspension von 2,1 g (5,77 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid in 100 ml Dichlormethan wird mit 1,7 ml (12,19 mmol) Triethylamin und anschließend mit 0,46 ml (5,88 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über
- 10 Natriumsulfat getrocknet, über Kieselgel filtriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 0,4 g (18,1 % d. Theorie)

C₂₂H₁₇Cl₂NO (M= 382,29)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383/385gef.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383/385

- 15 5.3.c. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(cis-3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid

Hergestellt analog 1.2.c aus (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid und cis-3,5-Dimethylpiperidin.

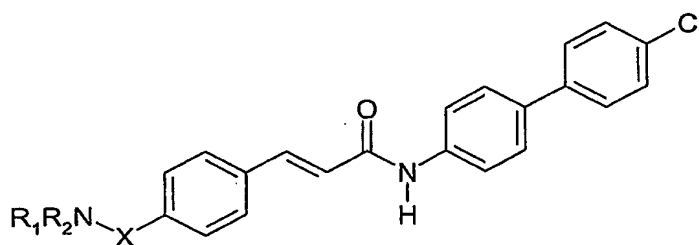
Ausbeute: 30 mg (30 % d. Theorie)

- 20 Schmelzpunkt: 217-218 °C

C₂₉H₃₁ClN₂O (M= 459,03)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

Analog Beispiel 5.3.c werden folgende Verbindungen hergestellt:

25



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
5.4		5.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	205- 206	0,4 (A)

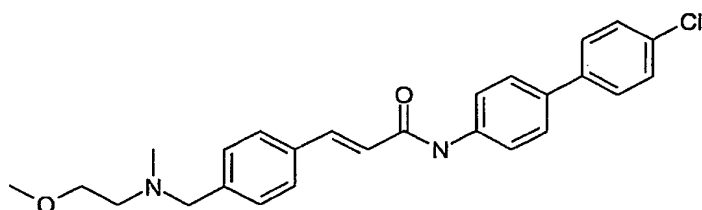
5.5		5.3.b	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	432/435 [M+H] ⁺	184- 185	0,6 (A)
5.6		5.3.b	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	474/476 [M+H] ⁺	254- 255	0,05 (A)
5.7		5.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	196- 197	0,2 (A)
5.8		5.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	190- 191	0,1 (A)
5.9		5.3.b	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	178- 179	0,14 (A)
5.10		5.3.b	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	192- 193	0,2 (A)
5.11		5.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	212	0,25 (B)
5.12		5.3.b	C ₂₇ H ₂₈ ClN ₃ O	446/448 [M+H] ⁺	216	0,2 (B)
5.13		5.3.b	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O	417/419 [M+H] ⁺	219	0,25 (B)

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (10:1))

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (10:1:0,1))

5 Beispiel 5.14.

(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyclopropylaminomethyl-phenyl)-acrylamid



- 10 Eine Reaktionsmischung aus 100 mg (0,26 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid, 70 mg (0,77 mmol) 2-Methoxy-ethylmethyamin und 140 mg

(1 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Aceton werden 24 Stunden unter Rückfluß geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20/1/0,1)

Ausbeute: 92 mg (81 % d. Theorie)

5 Schmelzpunkt: 222-223°C

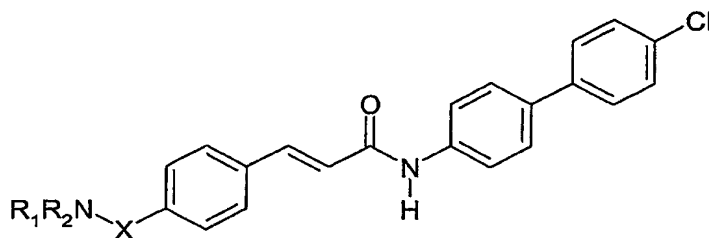
$C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 434,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/37(Cl)

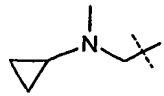
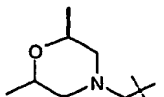
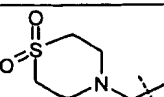
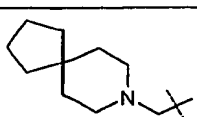
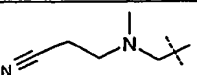
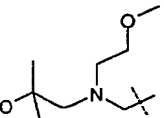
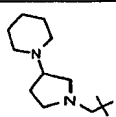
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/37(Cl)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

10 Analog Beispiel 5.14 werden folgende Verbindungen hergestellt:



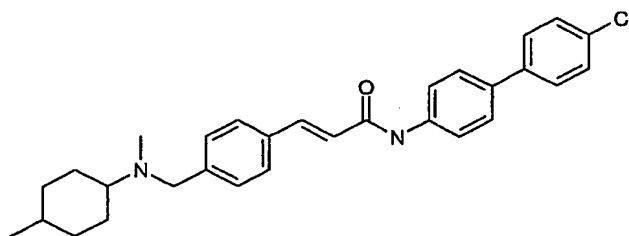
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
5.15		5.3.b	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458/460 [M+H] ⁺	206- 207	0,1 (B)
5.16		5.3.b	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O	472/474 [M+H] ⁺	223- 224	0,2 (A)
5.17		5.3.b	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O	431/433 [M+H] ⁺	246- 247	0,4 (B)
5.18		5.3.b	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/469 [M+H] ⁺	210- 212	0,6 (A)
5.19		5.3.b	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	475/477 [M+H] ⁺	181	0,35 (A)
5.20		5.3.b	C ₃₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	497 [M+H] ⁺	188- 189	0,35 (A)
5.21		5.3.b	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	262- 263	0,4 (A)

5.22		5.3.b	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 [M+H] ⁺	238- 239	0,5 (B)
5.23		5.3.b	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	212- 213	0,45 (A)
5.24		5.3.b	$C_{26}H_{25}ClN_2O_3S$	481/83 [M+H] ⁺	264- 266	0,45 (B)
5.25		5.3.b	$C_{31}H_{33}ClN_2O$	485/87 [M+H] ⁺	250	0,35 (B)
5.26		5.3.b	$C_{26}H_{24}ClN_3O$	430/32 [M+H] ⁺	160- 161	0,45 (B)
5.27		5.3.b	$C_{29}H_{33}ClN_2O_3$	493/95 [M+H] ⁺	125- 126	0,4 (A)
5.28		5.3.b	$C_{31}H_{34}ClN_3O$	500/02 [M+H] ⁺	209- 210	0,15 (A)

R_F-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak (20:1:0,1)

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (10:1:0,1)

- 5 **Beispiel 5.29:** (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-[[methyl-(4-methyl-cyclohexyl)amino]-methyl]-phenyl)-acrylamid



5.29.a. Methansulfonsäure 4-[(E)-2-(4'-chlor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-vinyl]-benzylester

Eine Suspension von 2,3 g (6,3 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid in 200 ml Dichlormethan wird mit 1,94 ml (13,9 mmol) Triethylamin und anschließend mit 0,54 ml (6,92 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Die

Reaktionsmischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, über Kieselgel filtriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 1,85 g (67 % d. Theorie)

5 $C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M= 441,93)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 (Cl)

R_F-Wert: 0.73 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

10 5.29.b. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-[[methyl-(4-methyl-cyclohexyl)amino]-methyl]-phenyl)-acrylamid

Ein Reaktionsgemisch aus 100 mg (0,226 mmol) Methansulfonsäure 4-[(E)-2-(4'-chlor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-vinyl]-benzylester, 37,34 mg (0,29 mmol) Methyl-(4-methyl-cyclohexyl)-amin und 0,1 ml Triethylamin in 10 ml Dichlormethan wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zwischen Wasser und

15 Dichlormethan extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens:

Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1).

Ausbeute: 52 mg (49 % d. Theorie)

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473,05)

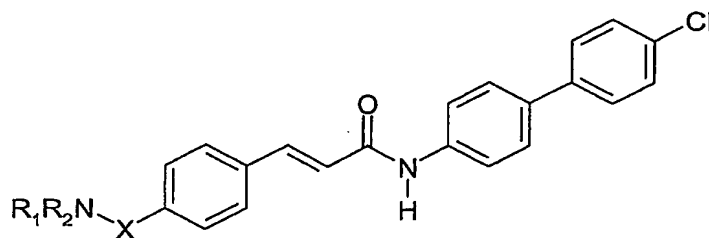
20 Schmelzpunkt: 227-258°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475 (Cl)

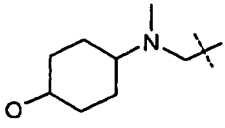
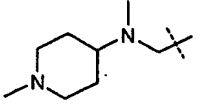
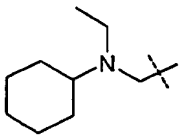
R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Analog Beispiel 5.29.b werden folgende Verbindungen hergestellt:

25



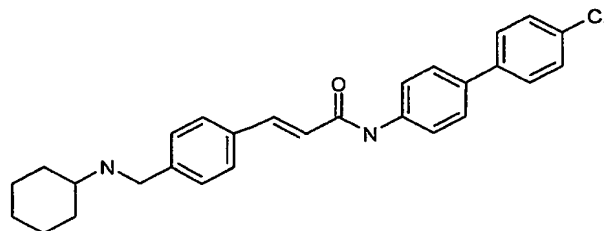
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert

5.30		5.29.a	$C_{28}H_{31}ClN_2O_2$	475/477 (Cl) [M+H] ⁺	225-265	0,37 (A)
5.31		5.29.a	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/476 (Cl) [M+H] ⁺	226-254	0,6 (A)
5.32		5.29.a	$C_{30}H_{33}ClN_2O$	473/475 (Cl) [M+H] ⁺	205-210	0,42 (A)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (90:10:1))

Beispiel 5.33:

5 (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-cyclohexylaminomethyl-phenyl)-acrylamid



10 Zu einer Suspension von 150 mg (0,39 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid in 5 ml Tetrahydrofuran werden 0,082 ml (0,72 mmol) Cyclohexylamin zugegeben und 18 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95:5 – 50:50). Ausbeute: 70 mg (40 % d. Theorie)

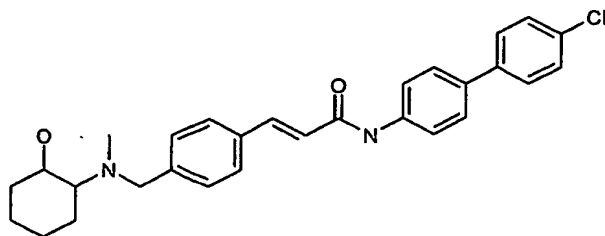
15 $C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 444,99)

Schmelzpunkt: 247-248°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl)

20 **Beispiel 5.34:** (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-[(2-hydroxy-cyclohexyl)-methyl-amino]-methyl)-phenyl)-acrylamid



Hergestellt analog Beispiel 5.33. aus (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid und 2-Methylamino-cyclohexanol.

Ausbeute: 90 mg (48 % d. Theorie)

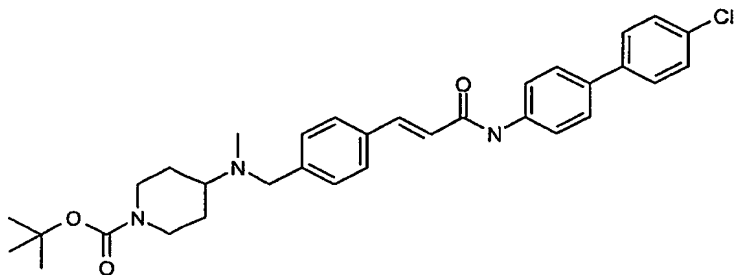
5 $C_{29}H_{31}ClN_2O_2$ (M= 475,02)

Schmelzpunkt: 210-211°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 (Cl)

Beispiel 5.35: 4-({-(E)-2-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-vinyl]-benzyl}-methyl-amino)-piperidin-1-carbonsäure *tert*-butylester

10



Zu einer Suspension von 300 mg (0,79 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid in 5 ml Dimethylformamid werden 0,5 g (2,34 mmol) 4-Methylamino-piperidin-1-carbonsäure *tert*-butylester zugegeben und 18 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Weitere Reinigung erfolgt durch Ausrühren aus wenig Methanol.

15

Ausbeute: 200 mg (45 % d. Theorie)

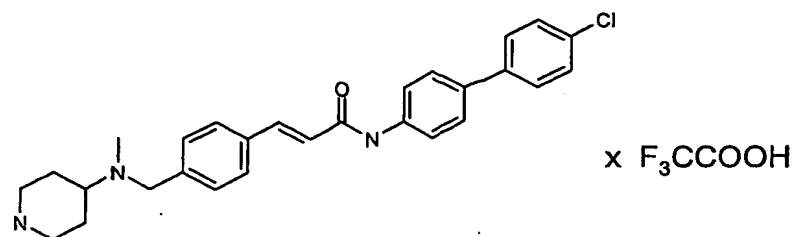
$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$ (M= 560,13)

Schmelzpunkt: 168-169°C

20

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 560/562 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 560/562 (Cl)

Beispiel 5.36: (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4[(methyl-piperidin-4-yl-amino)-methyl]-phenyl}-acrylamid x Trifluoressigsäureacetat



Zu einer Suspension von 170 mg (0,3 mmol) 4-({-[(E)-2-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-vinyl]-benzyl}-methyl-amino)-piperidin-1-carbonsäure *tert*-butylester (Beispiel 5.35) in 25 ml Dichlormethan werden 1 ml Trifluoressigsäure zugesetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens eingeeengt und der Rückstand aus Essigsäureethylester/Diisopropylether 1:1 kristallisiert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und bei 60°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 70 mg (40 % d. Theorie)

C₂₈H₃₀ClN₃O (M= 460,02)* Trifluoressigsäureacetat

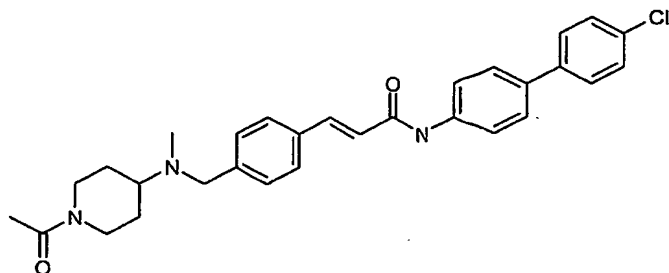
Schmelzpunkt: 207-208°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (Cl)

Beispiel 5.37:

(E)-3-(4-((1-Acetyl-piperidin-4-yl)-methyl-amino)-methyl)-phenyl)-N-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-acrylamid



Zu einer Lösung von 50 mg (0,087 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4[(methyl-piperidin-4-yl-amino)-methyl]-phenyl]-acrylamid x Trifluoressigsäureacetat in 4 ml Essigsäure werden 0,017 ml (0,18 mmol) Acetanhydrid zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Ammoniak basisch gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Das Produkt wird bei 60 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (46 % d. Theorie)

C₃₀H₃₂ClN₃O₂ (M= 502,05)

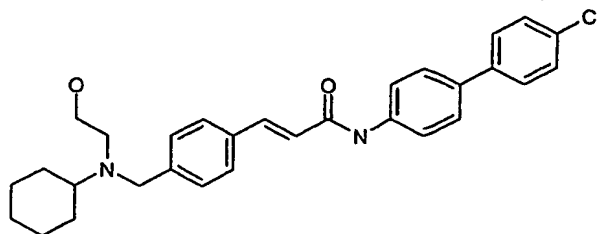
Schmelzpunkt: 225-226°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 502/504 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 502/504 (Cl)

Beispiel 5.38:

(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-[(cyclohexyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl]-phenyl)-acrylamid



Zu einer Suspension von 130 mg (0,34 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid in 10 ml Dimethylformamid werden 0,24 g (1,7 mmol) 2-Cyclohexylamino-ethanol zugegeben und 48 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Feststoff wird im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (10 % d. Theorie)

$C_{30}H_{33}ClN_2O_2$ (M= 489,05)

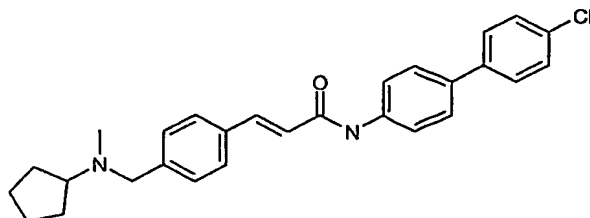
Schmelzpunkt: 178-179°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 489/491 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 489/491 (Cl)

Beispiel 5.39:

(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-{4-[(cyclopentyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-acrylamid



Ein Reaktionsgemisch aus 200 mg (0,523 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid, 295 mg (1,56 mmol) Cyclopentyl-methyl-amin

Oxalsäureacetat und 0,44 ml (3,12 mmol) Triethylamin in 5 ml Tetrahydrofuran wird 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 10:1).

Ausbeute: 10 mg (4 % d. Theorie)

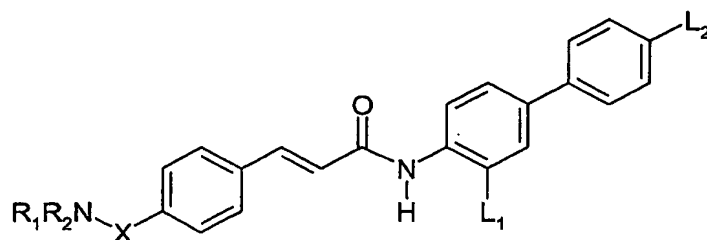
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445,0)

Schmelzpunkt: 209-210°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl)

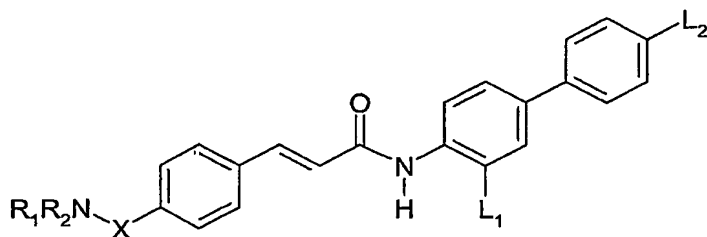
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl)

Analog Beispiel 5.3.c werden folgende Verbindungen hergestellt:

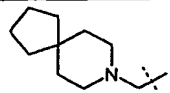
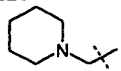
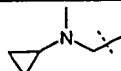
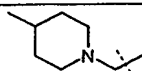
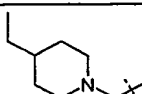
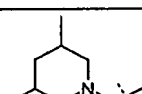
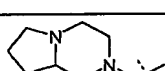
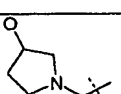
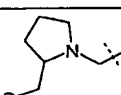
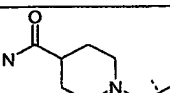
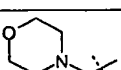
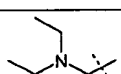
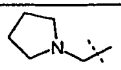
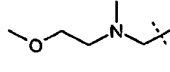
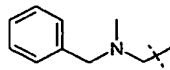
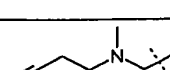


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.40		H	Cl
5.41		H	Cl
5.42		H	Cl

5

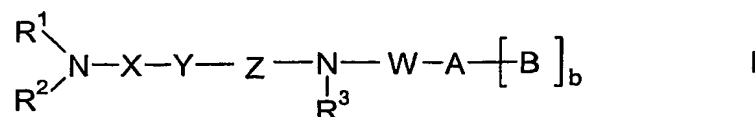


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.43		F	Cl
5.44		F	Cl
5.45		F	Cl
5.46		F	Cl

5.47		F	Cl
5.48		F	Cl
5.49		F	Cl
5.50		F	Cl
5.51		F	Cl
5.52		F	Cl
5.53		F	Cl
5.54		F	Cl
5.55		F	Cl
5.56		F	Cl
5.57		F	Cl
5.58		F	Cl
5.59		F	Cl
5.60		F	Cl
5.61		F	Cl
5.62		F	Cl

Patentansprüche

1. Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} ein- oder mehrfach substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- eine oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}$ oder $-\text{CO}-$ nicht unmittelbar mit der Gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$ verbunden ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,

- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

5

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl,

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

10

- eine $-CH_2$ -Gruppe, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N - unmittelbar verbunden ist, durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
 - eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2$ -Gruppen, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N - unmittelbar verbunden sind, unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein
- 15 können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

20

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

25

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

30

35

W bedeutet eine Einfachbindung, wobei

- 5 Z $-C \equiv C-C(=O)-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-C(=O)-$ oder $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-C(=O)-$
bedeutet, oder
- W bedeutet $-C(=O)-C \equiv C-$, wobei
- Z eine Einfachbindung bedeutet; und
- Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
- 10 wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder
heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder
- wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X
verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten
heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder
- 15 A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei für den Fall, dass der
Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe Cy keine Amino-Gruppe als
Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist;
- 20 B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
- b den Wert 0 oder 1,
- 25 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der
folgenden Bedeutungen
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- 30 - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige
heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als
Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische
Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei
N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- 35 - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit
einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen
ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

5

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

10

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

15

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

20

R⁴ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkinyl,

R^{7a}, R^{7c} H, F, Cl, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,

25

R^{7b}, R^{7d} H, F, C₁₋₄-Alkyl, wobei R^{7b} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können;

30

R¹⁰ Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo-C₃₋₆-

35

alkylenimino-carbonyl-,

R¹¹ C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, Cyano, R¹⁸R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,

R¹² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,

R¹⁴ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,

R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-,

R¹⁶ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl-, Amino-C₂₋₆-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,

R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-,

R¹⁸, R¹⁹ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,

R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,

R²¹ C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkylsulfonyl,

R²² Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R¹⁰ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1) bis (M14) nicht umfasst sind:

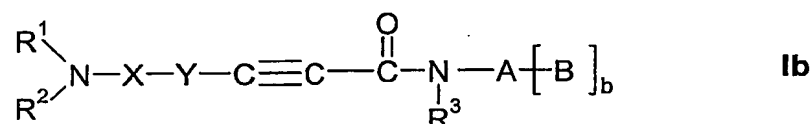
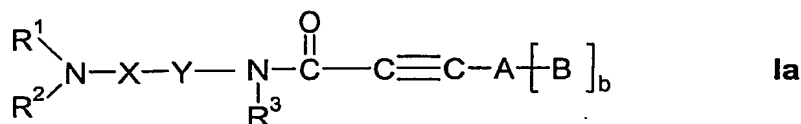
- 5 (M1) N-[4-[[[(Methylamino)sulphonyl]methyl]phenyl]-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-1-H-indole-5-propanamid oxalat,
- (M2) 3-[2-[3-[3,6-dihydro-4-(2-naphthyl)-1(2H)-pyridinyl]-2-hydroxypropoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- 10 (M3) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(1-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- (M4) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- 15 (M5) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-phenyl-2-propenamid,
- (M6) N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]phenyl]-3-phenyl-2-propinamid,
- 20 (M7) 2'-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-3-phenyl-propiolanilid
- (M8) 2-(Methylthio)-5-[[3-[4-(octadecylamino)phenyl]-1-oxopropyl]amino]-benzoesäure, einschließlich dem Trifluoracetatsalz,
- 25 (M9) 4-Amino-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,
- (M10) 4-(dimethylamino)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,
- 30 (M11) β -methyl-4-[[3-[2-[(2-methylphenyl)amino]-6-benzoxazolyl]-1-oxopropylamino]-benzolpropansäure,
- (M12) 4-[3-[[1-Oxo-3-[2-(phenylamino)-6-benzoxazolyl]-propyl]amino]phenoxy]-butansäure,
- 35

(M13) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäure;

(M14) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäuremethylester.

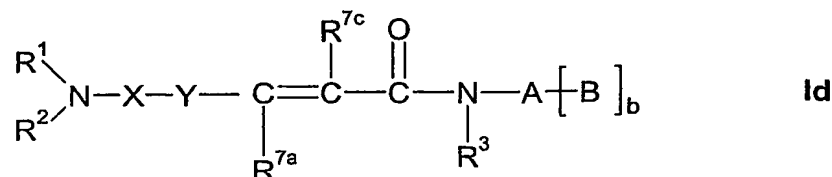
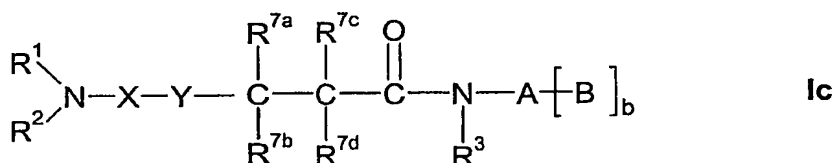
5

2. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet durch die Formeln Ia oder Ib



10 worin R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, A, B und b die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

3. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet durch die Formeln Ic oder Id



15 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , X, Y, A, B und b die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

4. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -

Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, NC-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Piperidin-3-yl oder -4-yl, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei die NH-Gruppe mit R¹³ substituiert sein kann, Tetrahydropyran-3-yl oder -4-yl, Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl- bedeuten,

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome, insbesondere ein C-Atom unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und

wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R¹² und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann, und

wobei Cycloalkyl-Ringe ein- oder mehrfach mit Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy substituiert sein können, und

wobei C₂₋₄-Alkyl-Brücken in den Bedeutungen Hydroxy-C₂₋₄-alkyl- und C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl- zusätzlich einfach mit Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy substituiert sein können, und

wobei einer der Reste R¹, R² auch H bedeuten kann, und

wobei R¹³ wie in Anspruch 1 definiert ist.

5. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass R¹R²N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O-C₁₋₄-alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann,

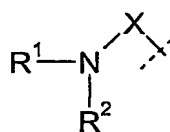
5

wobei R^{13} , R^{14} und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

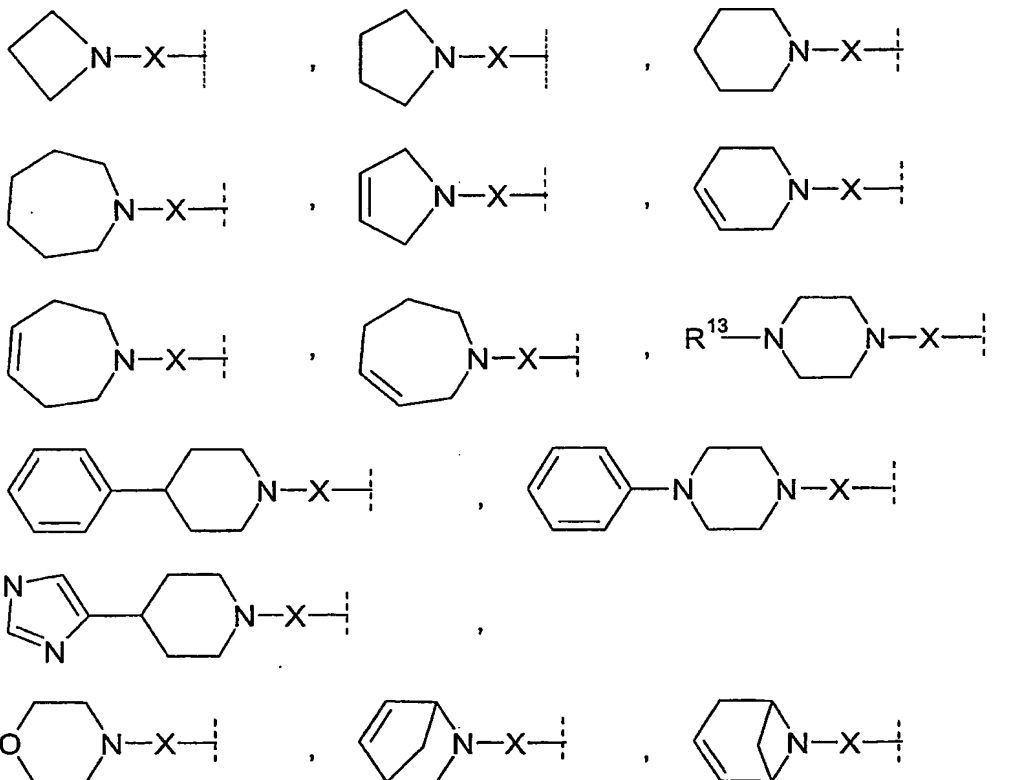
6. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch

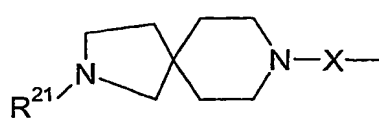
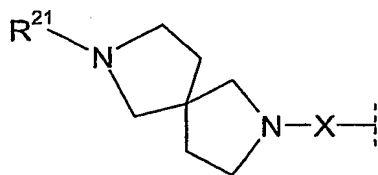
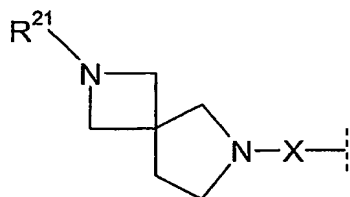
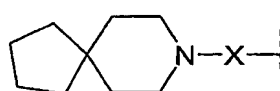
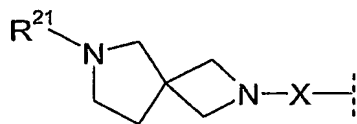
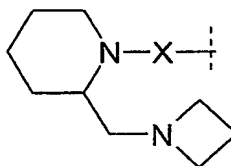
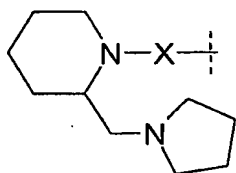
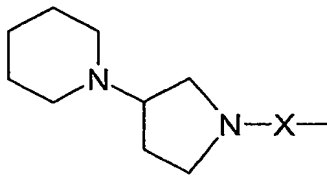
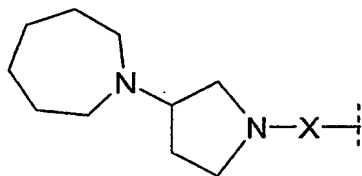
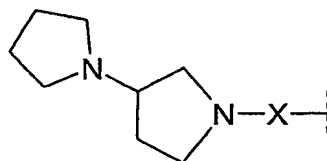
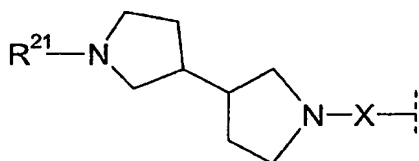
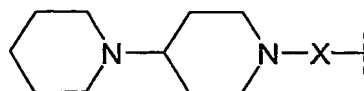
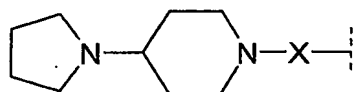
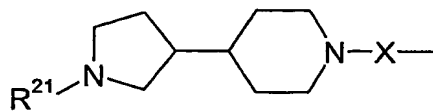
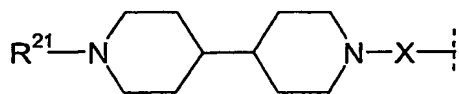
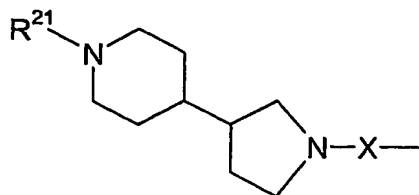
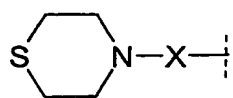
10

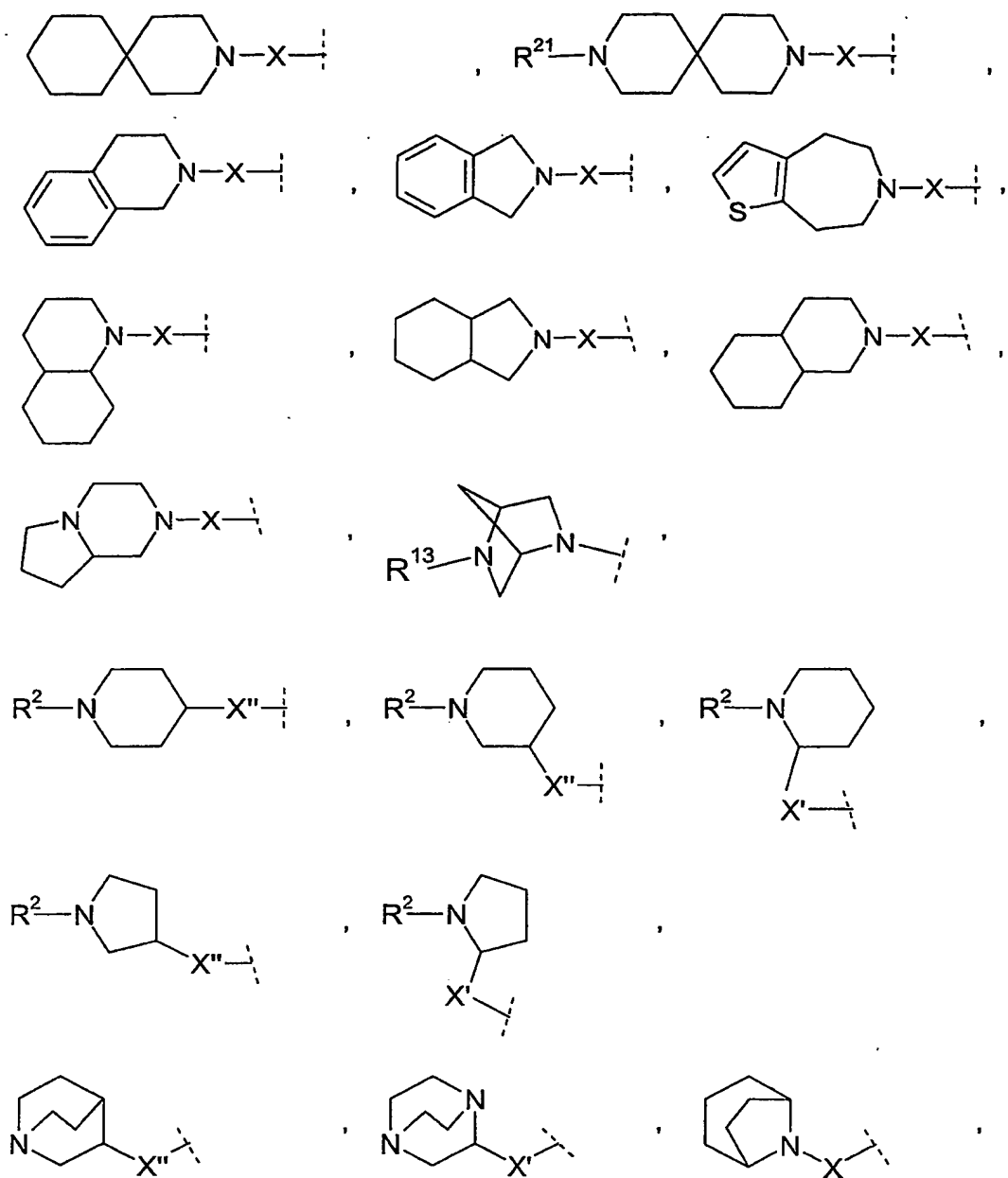
gekennzeichnet, dass die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt







wobei in dem durch die Gruppe R¹R²N- gebildeten Heterocyclus ein oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ und/oder ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C₃₋₇-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert sein kann, ersetzt sein können und wobei der mit dem durch die Gruppe R¹R²N- gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann, und

X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -C₁₋₃-Alkylen-O-, -C₁₋₃-Alkylen-NH- oder

-C₁₋₃-Alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch -O-C₁₋₃-Alkylen, -NH-C₁₋₃-Alkylen oder -N(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O- bedeutet,

wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋

₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen

Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-

Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome

unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R²⁰, R²¹ und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

7. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine unverzweigte C₁₋₄-Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch eine Einfachbindung, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, C₂₋₄-Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴- bedeutet,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R¹, R⁴ und R¹⁰ wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Amid-Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass X -CH₂-, -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂- und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch eine Einfachbindung, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- oder -CH₂-CH₂-CH₂-NR⁴- bedeutet,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise einem Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert

sein können und

worin R^1 , R^4 und R^{10} eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

5

9. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny und Benzoxazoliny,

10

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

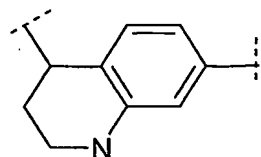
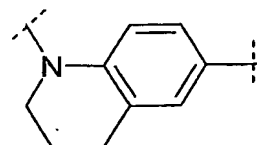
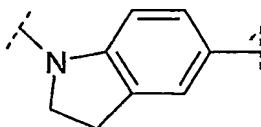
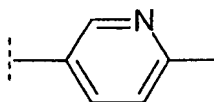
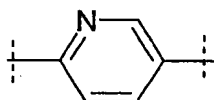
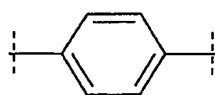
15

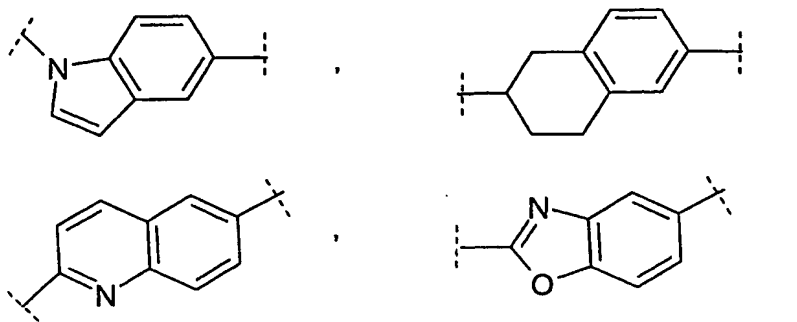
wobei X mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein kann, und

X, R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

20

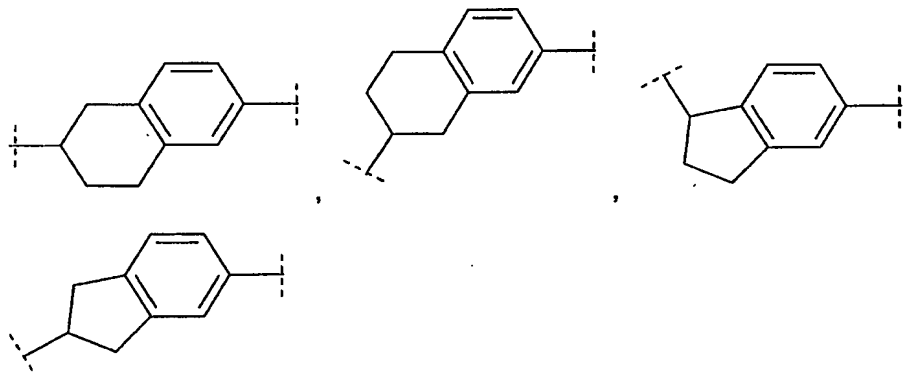
10. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen





wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, worin R^{20} und R^{21} wie in Anspruch 1 definiert sind.

11. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y mit der Gruppe X unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbocyclischen Gruppe verbunden ist, wobei die gebildete carbocyclische Gruppe -X-Y- ausgewählt ist aus



wobei in den vorstehend aufgeführten bicyclischen Gruppen der Phenyl-Ring ein- oder mehrfach mit R^{20} oder auch zusätzlich einfach mit Nitro, und der gesättigte carbocyclische Ring ein- oder zweifach mit C_{1-3} -Alkyl substituiert sein kann.

12. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe A keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist, und

R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

10 13. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 0 besitzt.

15 14. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 1 besitzt und B eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furanyl, Thienyl und Pyridyl besitzt,

20 wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und

R^{20} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

25 15. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

Y eine Bedeutung gemäß Anspruch 9 oder 10 und 11,

30 A eine Bedeutung gemäß Anspruch 12,

B eine Bedeutung gemäß Anspruch 14 und

b den Wert 0 oder 1 besitzt.

35

16. Amid-Verbindungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1, R^2 wie in Anspruch 4 und 5 oder 4 und 6 definiert sind,

5 X wie in Anspruch 7 oder 8 definiert ist,

W und Z wie in den Ansprüchen 2 oder 3 definiert sind.

10 17. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

15 R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Amino, C_{1-3} -Alkyl-amino-, Di- C_{1-3} -alkyl-amino-, Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R^{20} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können und im Falle eines Phenyl-Rings dieser zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

20

18. Physiologisch verträgliche Salze der Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17.

25

19. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

30

20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

35

21. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.
- 5
22. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.
- 10
23. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 15
24. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
- 20
25. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
- 25
- 30
- 35

26. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
27. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.
28. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.
29. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
30. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren

der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist sowie

- 5 einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur
- 10 Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2004/0143/8

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/40 A61K31/4453 C07D295/14 C07D211/40 C07D211/22
C07D211/58 C07D211/62 C07C233/11 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D C07C A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/045313 A (MERCK & CO) 5 June 2003 (2003-06-05) the whole document z.B. Beispiele 131,138,139,142,143,148,150	1-30
X	WO 03/045920 A (MERCK & CO) 5 June 2003 (2003-06-05) the whole document z.B. Beispiele 34 und 56	1-30
X	WO 03/049702 A (AMGEM) 19 June 2003 (2003-06-19) claims; examples z.B. Beispiele 312,313,315,316,319,323, 329,332,334,335,337-339	1-20
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 2005

Date of mailing of the international search report

22/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized Officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2004/014378

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 810 220 A (PFIZER) 3 December 1997 (1997-12-03) claims 1-9; examples -----	1-20
X	WO 02/079144 A (WELLA) 10 October 2002 (2002-10-10) claim 1; examples -----	1-19
P,X	WO 2004/072018 A (TAKEDA) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application the whole document -----	1-30
P,X	WO 2004/072025 A (AVENTIS) 26 August 2004 (2004-08-26) the whole document -----	1-30
P,X	WO 2004/069823 A (METHYLGENE) 19 August 2004 (2004-08-19) claims; examples -----	1-20
P,X	WO 2004/037751 A (TEMPLE UNIVERSITY, REDDY) 6 May 2004 (2004-05-06) claims; examples -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/014378

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21 and 22 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2004/014378

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03045313	A	05-06-2003	AU 2002352878 A1 CA 2468015 A1 EP 1450801 A2 WO 03045313 A2 US 2005026915 A1	10-06-2003 05-06-2003 01-09-2004 05-06-2003 03-02-2005
WO 03045920	A	05-06-2003	AU 2002352868 A1 CA 2468159 A1 EP 1451156 A1 WO 03045920 A1 US 2005009815 A1	10-06-2003 05-06-2003 01-09-2004 05-06-2003 13-01-2005
WO 03049702	A	19-06-2003	AU 2002364549 A1 CA 2468544 A1 EP 1463714 A2 WO 03049702 A2 US 2003195201 A1 AU 2003247425 A1 CA 2486376 A1 WO 03099284 A1 US 2004038969 A1 AU 2003264047 A1 WO 2004014871 A1 US 2004082780 A1	23-06-2003 19-06-2003 06-10-2004 19-06-2003 16-10-2003 12-12-2003 04-12-2003 04-12-2003 26-02-2004 25-02-2004 19-02-2004 29-04-2004
EP 0810220	A	03-12-1997	AT 210649 T CA 2206122 A1 DE 69708968 D1 DE 69708968 T2 DK 810220 T3 EP 0810220 A1 ES 2166046 T3 JP 3026948 B2 JP 10095765 A PT 810220 T US 6258953 B1	15-12-2001 28-11-1997 24-01-2002 25-04-2002 18-03-2002 03-12-1997 01-04-2002 27-03-2000 14-04-1998 29-04-2002 10-07-2001
WO 02079144	A	10-10-2002	DE 10115994 A1 AT 259780 T BR 0111197 A CA 2443304 A1 CN 1437578 A DE 50101515 D1 WO 02079144 A1 EP 1286953 A1 ES 2215111 T3 JP 2004518765 T US 2003192132 A1	10-10-2002 15-03-2004 08-04-2003 10-10-2002 20-08-2003 25-03-2004 10-10-2002 05-03-2003 01-10-2004 24-06-2004 16-10-2003
WO 2004072018	A	26-08-2004	WO 2004072018 A1 JP 2004262931 A	26-08-2004 24-09-2004
WO 2004072025	A	26-08-2004	DE 10306250 A1 WO 2004072025 A2 US 2004220191 A1	09-09-2004 26-08-2004 04-11-2004
WO 2004069823	A	19-08-2004	US 2004142953 A1 WO 2004069823 A1	22-07-2004 19-08-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2004/014378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037751 A	06-05-2004	WO 2004037751 A2	06-05-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2004/014378

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/40 A61K31/4453 C07D295/14 C07D211/40 C07D211/22
C07D211/58 C07D211/62 C07C233/11 A61P3/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D C07C A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/045313 A (MERCK & CO) 5. Juni 2003 (2003-06-05) das ganze Dokument z.B. Beispiele 131, 138, 139, 142, 143, 148, 150	1-30
X	WO 03/045920 A (MERCK & CO) 5. Juni 2003 (2003-06-05) das ganze Dokument z.B. Beispiele 34 und 56	1-30
X	WO 03/049702 A (AMGEM) 19. Juni 2003 (2003-06-19) Ansprüche; Beispiele z.B. Beispiele 312, 313, 315, 316, 319, 323, 329, 332, 334, 335, 337-339	1-20
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. März 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/03/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2004/014378

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 810 220 A (PFIZER) 3. Dezember 1997 (1997-12-03) Ansprüche 1-9; Beispiele -----	1-20
X	WO 02/079144 A (WELLA) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Anspruch 1; Beispiele -----	1-19
P,X	WO 2004/072018 A (TAKEDA) 26. August 2004 (2004-08-26) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-30
P,X	WO 2004/072025 A (AVENTIS) 26. August 2004 (2004-08-26) das ganze Dokument -----	1-30
P,X	WO 2004/069823 A (METHYLGENE) 19. August 2004 (2004-08-19) Ansprüche; Beispiele -----	1-20
P,X	WO 2004/037751 A (TEMPLE UNIVERSITY, REDDY) 6. Mai 2004 (2004-05-06) Ansprüche; Beispiele -----	1-20

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 21 und 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2004/014378

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03045313	A	05-06-2003	AU	2002352878 A1	10-06-2003
			CA	2468015 A1	05-06-2003
			EP	1450801 A2	01-09-2004
			WO	03045313 A2	05-06-2003
			US	2005026915 A1	03-02-2005
WO 03045920	A	05-06-2003	AU	2002352868 A1	10-06-2003
			CA	2468159 A1	05-06-2003
			EP	1451156 A1	01-09-2004
			WO	03045920 A1	05-06-2003
			US	2005009815 A1	13-01-2005
WO 03049702	A	19-06-2003	AU	2002364549 A1	23-06-2003
			CA	2468544 A1	19-06-2003
			EP	1463714 A2	06-10-2004
			WO	03049702 A2	19-06-2003
			US	2003195201 A1	16-10-2003
			AU	2003247425 A1	12-12-2003
			CA	2486376 A1	04-12-2003
			WO	03099284 A1	04-12-2003
			US	2004038969 A1	26-02-2004
			AU	2003264047 A1	25-02-2004
			WO	2004014871 A1	19-02-2004
			US	2004082780 A1	29-04-2004
EP 0810220	A	03-12-1997	AT	210649 T	15-12-2001
			CA	2206122 A1	28-11-1997
			DE	69708968 D1	24-01-2002
			DE	69708968 T2	25-04-2002
			DK	810220 T3	18-03-2002
			EP	0810220 A1	03-12-1997
			ES	2166046 T3	01-04-2002
			JP	3026948 B2	27-03-2000
			JP	10095765 A	14-04-1998
			PT	810220 T	29-04-2002
			US	6258953 B1	10-07-2001
WO 02079144	A	10-10-2002	DE	10115994 A1	10-10-2002
			AT	259780 T	15-03-2004
			BR	0111197 A	08-04-2003
			CA	2443304 A1	10-10-2002
			CN	1437578 A	20-08-2003
			DE	50101515 D1	25-03-2004
			WO	02079144 A1	10-10-2002
			EP	1286953 A1	05-03-2003
			ES	2215111 T3	01-10-2004
			JP	2004518765 T	24-06-2004
			US	2003192132 A1	16-10-2003
WO 2004072018	A	26-08-2004	WO	2004072018 A1	26-08-2004
			JP	2004262931 A	24-09-2004
WO 2004072025	A	26-08-2004	DE	10306250 A1	09-09-2004
			WO	2004072025 A2	26-08-2004
			US	2004220191 A1	04-11-2004
WO 2004069823	A	19-08-2004	US	2004142953 A1	22-07-2004
			WO	2004069823 A1	19-08-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2004/014378

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004037751 A	06-05-2004	WO 2004037751 A2	06-05-2004